

Constantin Bălăceanu Stolnici

Georgeta Camelia Cozaru

Adrian Cristian Papari

Genetică

psihologică și psihopatologică

Editura Fundației „Andrei Șaguna”

Constanța

2009

I.S.B.N. 978-973-732-108-4

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

BĂLĂCEANU STOLNICI, CONSTANTIN

Genetică psihologică și psihopatologică / Constantin Bălăceanu Stolnici,
Georgeta Camelia Cozaru, Adrian Cristian Papari. - Constanța:
Editura Fundației „Andrei Șaguna”, 2009

Bibliogr.

ISBN 978-973-732-108-4

I. Cozaru, Georgeta Camelia

II. Papari, Adrian Cristian

575:159.9

© Editura Fundației „Andrei Șaguna”
EDITURĂ CU PROFIL ACADEMIC ȘI ȘTIINȚIFIC
RECUNOSCUTĂ DE C.N.C.S.I.S.

Redactor șef de editură: lector univ. dr. ANDRA SECELEANU

Constanța, str. 1907, nr. 25, tel./fax: 0241-66.25.20,
e-mail: editura@andreisaguna.ro

Tipar executat la

Tipografia S.C. S.S.I. „TOTALDATA” S.A. Constanța

Cuprins

Cuvânt înainte.....	7
1. Conceptul de ereditate și importanța sa.....	11
2. Genetică citologică.....	27
3. Genetică moleculară.....	55
4. Genetică cibernetică.....	73
5. Mutațiile.....	93
6. Genomică.....	113
7. Ingineria genetică.....	129
8. Genetică populațională.....	147
9. Genetica și embriogeneza.....	165
10. Genetica organizării sistemului nervos.....	179
11. Genetica plasticității sistemului nervos.....	197
12. Genetica psihologiei (I).....	209
13. Genetica psihologiei (II).....	223
14. Genetica psihologiei (III).....	239
15. Genetică și psihiatrie (I). Boli psihice organice.....	253
16. Genetică și psihiatrie (II).....	283
17. Genetică și psihiatrie (III).....	307
18. Aspecte bioetice.....	329
Anexă – Profilaxie și tratament.....	349
Bibliografie.....	359

Cuvânt înainte

În cadrul preocupărilor științifice moderne un loc extrem de important îl ocupă cele referitoare la genetică. Se poate spune că genetica este domeniul cel mai de actualitate al biologiei zilelor noastre. Ea a depășit însă cu mult ca interes granițele științelor naturii.

Această disciplină relativ nouă care s-a conturat la cumpăna dintre secolele XIX și XX studiază unul din mecanismele fundamentale care asigură morfogeneza, funcționarea, perenitatea și evoluția substanței vii de peste 3,8 miliarde de ani când „Natura” a inventat o mașină moleculară fascinantă prin complexitatea, eficacitatea și stabilitatea ei dar și prin universalitatea ei, ea fiind prezentă la toate ființele vii unicelulare (virusi, bacterii, protozoare) și începând din Cambrian și la ființele pluricelulare (fungi, plante, animale) inclusiv (de 200.000 de ani) la specia noastră.

Descoperirea acestei mașini - la începutul anilor 1950 de Watson și Crick - a permis înțelegerea modului cum se realizează ereditatea dar și cum se construiesc și funcționează organismele vii. Ea funcționează evident cu consum de energie, dar modul ei de a acționa se face pe o bază informațională ceea ce se poate îndeplini din cauza structurii sale lingvistice.

Paradigma fundamentală a geneticei moderne este că toate componentele organismului și organismul în întregime lui sunt determinate morfologic și funcțional de informația genetică în complementaritate cu factorii de mediu (fizic, biologic, sociocultural). De aceea printre sarcinile genetice una importantă este să stabilească ponderea implicării genelor („nature”) și a celor de mediu („nurture”).

Acest aspect este deosebite de important și pentru psihologie căci permite pe de o parte o mai profundă cunoaștere a bazelor neurobiologice ale psihismului uman dar și fixarea limitelor până la care modularea epigenetică a funcțiilor psihice poate fi realizată prin educație, consiliere și psihoterapie.

Deoarece în lumea reală nimic nu este ideal (perfect) și mașina genetică poate fi victima erorilor (mutațiilor), aceste erori ce se produc la nivelul genomului din nucleul sau mitocondriile celulelor se pot exprima prin modificări morfologice și/sau funcționale la nivelul organismului (fenotipului). Unele din ele pot fi pozitive (mărind eficacitatea organismelor de a se adapta la mediu) ele fiind unul din motoarele evoluției speciilor; altele pot fi letale și altele pot antrena diferite infirmități sau boli numite afecțiuni sau dezordini genetice. Ele se manifestă atât în domeniul bolilor „corpului” (somatice) cât și ale psihismului (de la tulburări comportamentale până la psihoze sau afecțiuni psihoorganice). Dintre acestea unele se datorează unor mutații existente numai în celulelor corpului (somatice). Acestea nu sunt transmisibile în succesiunea generațiilor. Altele sunt la nivelul celulelor ce asigură reproducerea (celulele germinale) și în acest caz se transmit ereditar. De aceea nu orice boala cu determinare genetică se și transmite urmașilor.

Existența bolilor genetice ereditare sau nu este extrem de importantă pentru medicină dar și pentru alte discipline (ca de exemple antropologia medicală). Ea este importantă și pentru psihologi cărora le oferă o nouă și interesantă perspectivă asupra dezordinilor psihice. Totodată le deschide un drum important de consiliere.

Consilierea genetică impune ca și toate intervențiile asupra mașinii genetice (de ex. ingineria genetică, clonarea terapeutică) respectarea unor anumite norme juridice - care sunt impuse de legislația în vigoare în fiecare țară - și morale - care aparțin domeniului bioeticii ce își are rădăcinile în reperele formulate în cadrul drepturilor și libertăților Omului.

În această lucrare vom aborda în primul rând genetica generală în care sunt prezentate toate aspectele esențiale ale

geneticei moderne (genetică moleculară, genetică cibernetică, genetică citologică, genomică și genetică populațională). Această parte constituie nucleul de bază al acestei lucrări.

La aceasta se adaugă o parte specială care se referă la mecanismele genetice implicate în construcția sistemului nervos și în realizarea comportamentului uman normal și patologic. Alături de neurogeneză sunt prezentate determinările genetice și ereditabilitatea unor caractere psihologice normale dar și al afecțiunilor psihiatrice organice și non-organice completate și de o analiză genetică a consumului și dependenței de droguri.

Pentru ca această incursiune să fie completă sunt descrise și unele aspecte legate de identificarea prin amprente genetice, de ingineria genetică și bineînțeles de metodele de clonare. Ele dezvăluie unele aspecte pragmatice ale geneticei actuale.

Am considerat obligatoriu să introducem un capitol de bioetică, disciplina care în contextul legislativ și sociocultural contemporan a căpătat o importanță majoră.

Pentru a risipi parțial fatalismul genetic am adăugat o anexă ce cuprinde principalele strategii ce se pot folosi pentru a face față inexorabilei presiuni a genomului cu imperfecțiunile sale.

Textul este sprijinit de o ilustrație minuțios aleasă pentru a-l face mai inteligibil. Pe lângă ilustrații proprii am mai folosit numeroase ilustrații preluate din alte lucrări sau de pe internet.

Autorii

1. Conceptul de ereditate și importanța sa

Oricine știe că între oameni și în general între ființele vii există relații de filiație, determinate de faptul că orice ființă vie provine din alta sau două alte ființe care-i transmit nu numai viața dar și forma, funcțiile și comportamentul. Această transmisie definește **ereditatea** care cum vom vedea are ca mecanism „mașina genetică” un extraordinar dispozitiv biologic. Datorită acestei „mașini” dintr-o bacterie de E-coli nu provine decât o bacterie E-coli, dintr-o pereche de porumbei numai niște porumbei și dintr-o pereche de oameni numai niște ființe umane.

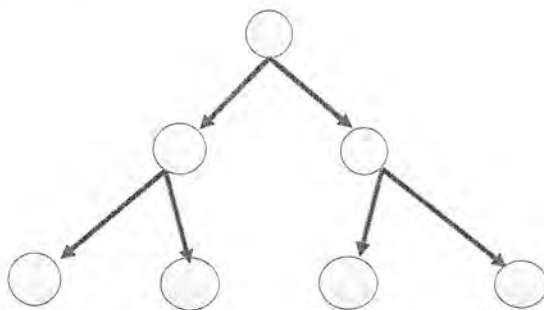
Nu trebuie să uităm că sunt și alte caractere nonbiologice care se transmit din generație în generație, dar care sunt socioculturale, ca averea, patrimoniul cultural, numele de familie, apartenența la o colectivitate sau comunitate religioasă, titlul nobiliar sau stema ș.a.m.d. Acestea sunt transmisii familiare dar nu ereditare și nu intră în problematica acestei lucrări. Ereditatea este și rămâne legată de materia vie.

Una din cele mai importante particularități ale planetei noastre este apariția acum 3,5 miliarde de ani printr-un proces încă neelucidat a **materiei vii** („big-bang-ul biologic”). De atunci aceasta s-a menținut neîntrerupt până în zilele noastre, transferându-se prin succesiuni (generații) de entități (structuri) distincte și cu o durată de existență limitată. Faptul acesta a impus necesitatea **reproducerii** exemplarelor respective.

Atâta vreme cât materia vie era formată din ființe *unicelulare* problema reproducerii a fost rezolvată prin **diviziunea** periodică (în funcție de un ceas biologic endocelular) a corpului lor monocelular astfel încât dintr-o celulă mamă să se formeze două celule fiice printr-un mecanism extrem de subtil care a fost denumit de biologi mitoză. Este mecanismul de

înmulțire și de menținere a speciilor existente de monocelulare (virusi, bacterii).

Odată cu apariția acum 0,7-1 miliarde de ani (în Precambrian) a ființelor *pluricelulare* problema asigurării continuității materiei vii a devenit extrem de complexă căci era vorba ca o structură cu mai multe celule să se reproducă ceea ce numai era posibil prin diviziune. O pisică nu se poate reproduce despiciându-se în două.



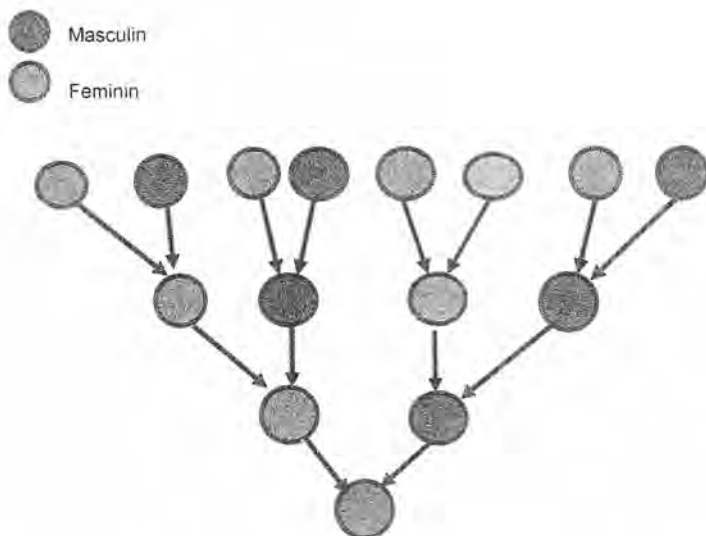
Reproducerea monocelularelor

E drept că numeroasele **celule somatice** ale corpului ființelor pluricelulare (uneori de ordinul miilor de miliarde) se înmulțesc tot timpul existenței lor prin mecanismul diviziunii celulare (a mitozelor).

Pentru ființa în totalitate ei natura a „inventat” un mecanism foarte complicat. O ființă vie își generează o celulă specială - „celula ou” - din care prin diviziune și diversificare celulară conform unui program prestabilit (cel al ontogenezei) se „construiește” o ființă fiică asemănătoare cu cea maternă.

Când o singură ființă vie generează una sau mai multe ființe fiice avem o **reproducere monoparentală** sau prin **partenogeneză**. Este o formă de reproducere care deși este relativ simplă, este extrem de rară.

A fost descrisă la unele insecte (ex. albinele) și crustacee, la unii șerpi și chiar la unii pești (rechini).



Reproducerea sexuală

Imensa majoritate a speciilor pluricelulare existente folosesc un mod de reproducere în care celula ou care va genera noua (sau noile) ființă este rezultatul fuziunii a două celule (*gameții*) diferite: una mare (cu citoplasmă bogată) și imobilă (*ovulul*) și alta mică și mobilă (*spermatozoidul*). Este vorba de reproducerea **sexuală**. Cu extrem de rare excepții, cei doi gameți provin de la **două exemplare diferite**, unul care generează ovulul (gametul feminin) și altul care generează spermatozoidul (gametul masculin). Reproducerea sexuală este astfel **biparentală**. Este un mecanism mult mai complicat decât cel al reproducerii partenogenetice (asexuate) dar care prezintă mari avantaje mai ales pentru evoluția speciilor.

Nu știm când omul a conștientizat că reproducerea este biparentală. Conștientizarea a fost însă esențială pentru dezvoltarea socioculturală a umanității. Ea a permis printre altele formarea conceptelor de filiație paternă nu numai maternă, realizarea primelor agregări umane bazate pe noțiunea unui strămoș comun (de ex. al clanului) real sau mitic (uneori zoomorf sau totemic), ritualizarea sexualității, formarea familiei, interdicția incestului ș.a.m.d.

Pentru ca reproducerea să se poată face este necesar ca masculul și femela să aparțină aceleiași specii. Exemplarul care

este generat prin contribuția biologică a unui mascul (tatăl) și unei femele (mama) aparține și el aceleiași specii cu părinții săi potrivit unei reguli universale a biologiei.

Profesorului C.I. Parhon îi plăcea să spună pentru a afirma existența eredității într-o perioadă când era combătută (din motive ideologice) „niciodată dintr-un ou de cocostârc nu va ieși o cioară ci numai un cocostârc”.

Există și cazuri de reproducere prin hibridarea a două specii diferite dar apropiate cum este cazul calului și măgarului. În aceste cazuri exemplarele hibride (în speță asinul sau catârul) nu au capacitatea de a se reproduce.

Încă de mult, probabil din Neolitic de când a domesticit animalele și plantele, omul a observat că progenitura nu prezintă numai *caracterele generale* ale speciei părinților săi dar și unele *caractere individuale moștenite* de la tată, mamă și chiar de la membrii generațiilor anterioare. De asemenea este imposibil să nu fi observat asemănările dintre frați, dintre copii și părinți sau chiar cu bunicii. În felul acesta s-a ajuns la conceptul de **transmisie ereditară** a unor particularități morfologice și/sau funcționale de la o generație la alta.

Ereditatea poate fi biologică (este cea ce ne interesează) dar se poate referi și la elemente socioculturale ca numele, patrimoniul, titlul nobiliar, stema etc. care nu ne interesează în această lucrare.



Aristotel

Problema transmiterii caracterelor ereditare a frământat oamenii de mult. În spațiul nostru cultural, în vechea Grece, cărturari ca Pitagora, Empedocle, Anaxagora, Hipocrate sau Aristotel au încercat să explice transmiterea ereditară a caracterelor psihosomatice fără însă să aibă la dispoziție concepte ca celula, fecundarea, cromozomii sau altele. Ei au ajuns la un model potrivit căruia caracterele ereditare se transmit de la întreaga ființă a celor doi părinți (*modelul pangenetic*). Aristotel, mai ales în tratatul său "Despre generarea animalelor" ("Περὶ ζῴων γενέσεως") susținea că aceste caractere se moștenesc de la tată și de la mamă prin câte un *material ereditar*. Acesta este cuprins în *spermă* și în *sângele menstrual* din amestecul cărora rezultă embrionul. Sângele menstrual transmite „substanța sau componenta materială” a viitoarei ființe de la mamă iar sperma transmite „forma ca și sufletul” ei de la tată. Sigur că acest model era inspirat de cunoștințele biologice ale vremurilor respective dar și de reflexiile metafizice ale marelui filosof.

Aristotel considera că și sperma este o formă de sânge transformat prin focul vital la nivelul măduvei spinării. De la acest model al eredității bazat pe sângele matern și sângele patern transformat în spermă a rămas ideea greșită că particularitățile ereditare ale ființelor se transmit prin **sânge**, fapt care se reflectă în termeni ca „este din același sânge cu”, „este consanguin cu”, „are sânge albastru” etc.

Ideea pangenetică a contribuției întregului corp al părinților în ereditate s-a menținut până în secolul XIX când a fost preluată și de Ch. Darwin. El considera că aceste caractere ereditare sunt transmise prin niște particule ipotetice numite **gemule** generate în întregul corp.

Rolul lui Darwin (1809-1892) a fost extrem de important pentru dezvoltarea ulterioară a geneticii însă prin altă contribuție - de astă dată esențială - la cunoașterea materiei vii. El a dărâmat vechea doctrină fixistă (expusă clar de Line) potrivit căreia mecanismele ereditare mențin cristalizate pentru eternitate speciile așa cum au fost create de la începutul lumii și a impus ideea că tiparele ancestrale pot fi modificate de procesul evoluției

speciilor. Aceasta a dat un puternic impuls cercetărilor asupra eredității a cărei rol stabilizator a fost completat cu unul dinamic care să permită filogeneza.



Ch. Darwin

Fr. Galton (1822-1911) stimulat de ideile vărului său Darwin a abordat problema diversității oamenilor ca și transmiterea de la o generație la alta a unor caractere somatice dar și a unor aptitudini umane. El a folosit un demers *statistic*, punând bazele studiilor histonometrice ale eredității și folosind indici biometrici, fotografii chestionare psihologice și biografii ca și studierea gemenilor. A precizat caracterul ereditar al unor anumite aspecte morfologice dar și al unor caracteristici psihologice. A făcut pentru prima oară o distincție clară între caracterele care se transmit („nature”) și cele care sunt determinate epigenetic („nurture”) prin factorii de mediu și educație. Pe de altă parte prin niște experiențe de transfuzii asupra iepurilor a respins ideea pangenezei mijlocite de gemule susținută de celebra sa rudă.

Se consideră însă că intrarea studiilor eredității în domeniul științelor exacte s-a făcut odată cu lucrarea

fundamentală a lui Gr. Mendel (1822-1884) un călugăr augustin dintr-o mănăstire austro-ungară de la Brno publicată în 1866.



Gr. Mendel

Mendel era un grădinar pasionat care timp de câțiva ani a cercetat pe aproape 28.000 de exemplare de *mazăre* modul cum se transmit prin **hibridări** anumite caractere ereditare și a supus rezultatele sale unor analize statistice. Rezultatele sale au fost sintetizate sub numele de **legile lui Mendel**.

A) Prima lege a lui Mendel este cunoscută sub numele de **legea segregării**. Folosind limbajul geneticii moderne această lege presupune trei aserțiuni:

1- Suportul fiecăruia din caracterele ereditare (viitoarele **gene**) are mai multe variante posibile (viitoarele **alele**).

De ex. gena ce se exprimă prin culoarea părului poate avea ca variante exprimarea culorii negre, brune, roșcate etc.

Existența alelelor multiple pentru aceeași genă asigură *diversitatea* sau *variația* în sânul unei specii.

2- Fiecare organism moștenește de la părinții săi pentru fiecare caracter un cuplu de două variante sau alele una de la tată și una de la mamă.

3- În cursul formării gameților - a ovulelor și spermatozoizilor - (pentru crearea generației următoare) cele două alele (atât cea paternă cât și cea maternă) ale

unui caracter ereditar determinat de o genă se separă (se *segregă*) pentru a permite noi combinații în cursul fecundării. Aceste noi combinații sunt un prim tip de recombinări genetice care asigură cum vom vedea diversitatea genetică.

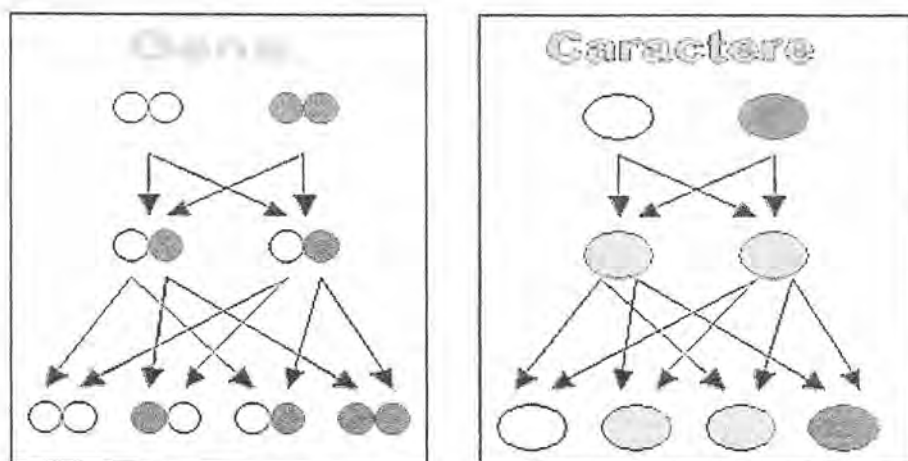
Cum vom vedea mai departe, acest lucru este posibil deoarece fiecare gamet în parte nu dispune pentru o genă de un cuplu de alele ci doar de una singură.

Cu prilejul fiecărei fecundări se realizează (pentru noua ființă) la întâmplare câte un **nou cuplu de alele** în cadrul căruia fiecare alelă intervine potrivit caracteristicilor ei indiferent dacă provine de la exemplarul masculin sau feminin.

B) A doua lege (a **purității gameților**) a stabilit că fiecare caracter ereditar se transmite *independent* unul față de celălalt printr-un „transmițător” propriu ipotetic (viitoarele **gene**).

De ex. gena care asigură culoarea părului se transmite independent de gena care transmite culoarea ochilor ș.a.m.d.. Vom vedea mai târziu că unele gene pot fi legate între ele (fenomenul de linkage).

TRANSMISIE INTERMEDIARĂ



1866

Când ambele componente ale cuplului se referă la o variantă asemănătoare (de ex. ambele au flori roșii sau ambele au flori albe) e vorba de o situație **homozigotă**. Este ușor de înțeles că aceasta se transmite ca atare la toate generațiile succesive. Când componentele se referă la câte o variantă diferită (flori roșii de la una din plantele parentale și flori albe de la cealaltă) ne găsim într-o situație **heterozigotă**, în care problemele se complică.

La heterozigote Mendel a găsit două posibilități.

Într-una din ele (excepțional de rară), numită **transmisie intermediară** cele două componente au o putere de a se impune *egală*. În acest caz exemplarele din prima generație prezintă toate o variantă mixtă (flori roz). În cadrul celei de a doua generație rezultată din împerecherile între ele a plantelor cu flori roz, vor reapare potrivit legii segregării alături de plante cu flori mixte roz și unele plante cu flori roșii și altele cu flori albe (50% vor fi cu flori roz, 25% cu flori roșii și 25% cu flori albe).

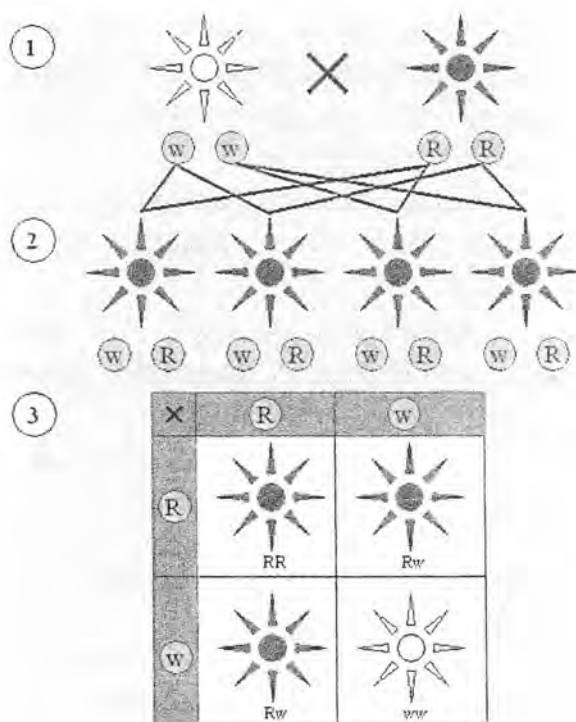
Transmisie mendeliana

DOMINANT - RECESIVĂ

Exemple

- .Coreea cronică
- Craniostenoză Alpert
- Porfirie acută intermitentă
- Sferocitoză congenitală
- Sindromul Gilles de la Tourette
- Hipercolesterolemia familială
- Boala Charcot-Marie-Tooth
- Sindromul Marfan
- Distrofia miotonică
- Scleroză tuberoasă

- R=genă dominantă
- W=genă recesivă



În cea de a doua posibilitate (mult mai obișnuită) numită **transmisie dominant-recesivă** una din componente (în cazul lui Mendel, cea referitoare la flori roșii) pe care acesta a numit-o **dominatoare** (va fi denumită ulterior **dominantă**) are o putere de a se transmite (de a se impune) mai mare decât componenta referitoare la flori albe pe care a denumit-o **recesivă**. În acest caz toate plantele din prima generație vor avea flori roșii, dar în cele din a doua generație 75% din ele vor avea flori roșii iar 25% flori albe. În acest caz variante intermediare (mixte, roz) nu vor apărea niciodată. Pentru ca să apară flori albe trebuie prin jocul hibridărilor să se realizeze un exemplar homozigot cu ambele alele recesive (în cazul nostru cele pentru alb). Cu alte cuvinte trebuie să lipsească alela dominantă.

Este cazul să anticipăm cu unele precizări.

Structura ce transmite un caracter ereditar este **gena** (care vom vedea că este o porțiune determinată dintr-o moleculă de acid desoxiribonucleic sau ADN).

Gena poate avea mai multe variante fiecare din ele numindu-se **alelă**. Aceste alele determină printr-un mecanism biochimic foarte complicat realizarea concretă a unui caracter al organismului. Această realizare se numește **exprimarea** genei sau alelei respective.

Caracterele de dominant sau recesiv aparțin alelelor deși - în mod eronat - se vorbește de multe ori de genă dominantă sau recesivă.

Ansamblul genelor (cu alelele respective) ale unui organism formează materialul genetic care ulterior s-a numit **genotip**.

Ființa concretă reală rezultată din exprimarea genelor unui genotip se numește **fenotip**.

În capitolele următoare vom explica pe larg aceste noțiuni fundamentale care se găsesc prezente într-o formă embrionară în opera lui Mendel.

Pentru a putea urmări destinul ereditar a alelelor Reginald Punnet (1875-1967) a introdus o metodă matricială denumită pătratele lui Punnet.

Opera sa a fost redescoperită și mediatizată la începutul secolului XX de o serie de biologi printre care Karl Correns, Erich Tschermak și mai ales marele genetician Hugo Marie de Vries (1848-1935) cărui îi datorăm cum vom vedea definirea conceptului de *mutație*. De atunci toate modelele despre ereditate au la bază legile lui Mendel.

A fost o perioadă tristă și rușinoasă începând de la sfârșitul anilor - 20 până în anul 1964 când în Uniunea Sovietică și în țările ei satelite (printre care și România postbelică) la ordinul lui Stalin, datorită unui pseudogenetician impostor și politruc, Trofim Denisovici Lysenko, ereditatea mendeliană a fost negată și înlocuită cu o doctrină fantezistă denumită miciurinism sau lysenko-miciurinism, care a blocat, în țările respective, orice cercetarea de genetică științific valabilă.

Ereditatea nu este o fantezie nici o simplă ipoteză explicativă. Ea este o caracteristică fundamentală a materiei vii. Mecanismele care o realizează („mașina genetică”) asigură **reproducerea indivizilor** (și deci înșiruirea generațiilor succesive) și **stabilitatea speciilor dar și diversitatea indivizilor în cadrul speciilor și în general diversitatea speciilor (a întregii materii vii)**. Tot mecanismele eredității asigură în mod în aparență paradoxal **plasticitatea (variabilitatea în timp)** ființelor vii în cadrul speciilor fiind totodată și suportul evoluției speciilor (**specierii** sau transformării unei specii în altă specie).

Analiza transmiterii caracterelor ereditare este îngreunată mult de faptul că fenotipurile exprimate de diferitele alele ale unei gene nu sunt tranșate (alb-negru; roșu-verde etc.) ci uneori continue cu gradații mici (variații fenotipice mici) (de ex. negru – diferite grade de cenușiu – alb). Aceasta impune un **demers cantitativ** care se bazează pe folosirea **modelelor statistice**.

Se iau în considerare distribuții statistice, histogramme de frecvență, sau funcții de distribuție. Se folosesc și măsuri statistice asupra cărora nu vom insista aici.

Lucrurile se complică și mai mult deoarece exprimarea fenotipică depinde nu numai de determinarea genetică dar și de **factorii de mediu**. Este vechea problemă a raportului dintre „nature” și „nurture” pusă deja de Galton Modul cum factorii de

mediu(distribuția factorilor ambientali) influențează distribuția fenotipurilor se numește **normă de reprezentare**.

Stabilirea normei de reprezentare este în general foarte greu de făcut iar pentru om aproape imposibil de realizat. Din punct de vedere conceptual este foarte importantă căci exprimă ideea că un caracter fenotipic depinde atât de factorii genetici cât și de cei de mediu

Una din problemele studiului eredității este de a stabili pentru un caracter fenotipic cât este de importantă determinarea genetică în raport cu cea a factorilor de mediu. Criteriul pragmatic cel mai important este **asemănarea**. Când un anumit caracter fenotipic al unui exemplar seamănă cu același caracter de la unul din părinți, frați sau înaintași este un indiciu privind determinarea sa ereditară.

Asemănarea nu este indiciu absolut căci două fenotipuri se pot asemana foarte multe deși nu au nimic comun din punct de vedere ereditar ci doar printr-o coincidență nesemnificativă.

Această dublă determinare o regăsim și în apariția variațiilor fenotipurilor. **Varianța fenotipurilor** măsoară diferența (devierea) dintre o variantă existentă și varianta standard în cazul unei populații date într-un mediu dat. Important este să se precizeze cât de mare este contribuția factorilor genetici în raport cu cei de mediu în realizarea varianței unui anumit caracter fenotipic.

Dacă V_f este varianța fenotipurilor, V_g este varianța genetică ce contribuie la realizarea varianței fenotipurilor, V_m varianța factorilor de mediu si V_{gm} varianța interacțiunilor factorilor genetici cu cei de mediu avem relația:

$$V_f = V_g + V_m + V_{gm}$$

Luând în considerare expresia de mai sus Holzinger în 1929 a definit un **indice de ereditabilitate** H^2 care exprima ponderea factorilor genetici față de cei ai mediului:

$$H^2 = V^2_g / V^2_f = V^2_g / (V^2_g + V^2_m)$$

Acest indice permite teoretic o analiză cantitativă a eredității. El este caracteristic pentru o populație dată într-un mediu dat și nu poate fi extrapolat. Separarea variabilității determinată de gene și cea determinată de mediu este însă extrem de greu de realizat de multe ori și necesită tehnici laborioase așa că din punct de vedere practic rolul lui H^2 este relativ.

Când indicele H^2 al unui caracter fenotipic nu este nul rezultă că în populația și în mediul respectiv caracterul fenotipic are o determinare genetică.

Menționăm că o constatare contrară nu permite excluderea determinării genetice. De asemenea o ereditabilitate foarte mare nu exclude intervenția factorilor de mediu.

Studiile asupra ereditabilității s-au făcut și se fac prin demersuri multiple. Cele mai importante sunt:

1 - **Studiile de genetică populațională** pe care le vom dezvolta într-un capitol viitor.

2 - **Studiile familiilor prin arbori genealogici.** Sunt foarte greu de efectuat în cazurile normale (nu de boli manifeste) mai ales când este vorba să se meargă pe mai mult de trei generații. Documentele lipsesc și datele sunt destul de aproximative căci în general se bazează pe observațiile făcute de non-specialiști.

Unul din primii care a folosit studiile de familie pentru a stabili caracterul ereditar al unor manifestări psihologice a fost sir Francisc Galton (1822-1911) în două lucrări celebre (*Hereditary genius* – 1859 și *English men of sciences. Nature and nurture* - 1874) care pot fi considerate primele lucrări sistematice de acest gen. El a încercat să separe influențele ereditare („nature”) de cele educaționale („nurture”) și a semnalat că numărul persoanele dotate (sau supradotate) dintr-o familie scade pe măsură ce generațiile se succed.

3 - **Studiul comparativ al fraților biparentali** cu cei **uniparentali** și mai ales al **copiilor biologici** cu cei **adoptivi** completează metoda precedentă. Ea este utilă mai ales când părinții copilului adoptat pot fi și ei examinați.



University College London. All commercial education use only

Sir Francis Galton

4 - **Studiul gemenilor** este foarte valoros prin compararea modului cum anumite caractere se regăsesc la frații dizigotici și la cei monozigotici (gemenii autentici). Compararea concordanțelor dintre frați se face prin coeficienți de corelație. De asemenea s-a folosit și indicele de ereditabilitate H^2 a lui Holzinger. Această metodă este în special relevantă dacă gemenii au fost crescuți în medii diferite așa cum a subliniat în 1925. H.J. Müller care a luat premiul Nobel pentru studiile sale asupra mutațiilor. Menționăm din proprie experiență că nu totdeauna (în lipsa amprenteii genetice) este ușor de stabilit caracterul monozigotic a gemenilor. Și în acest domeniu Galton a fost un pionier cu lucrarea sa *The history of twins* publicată în 1875 în care a semnalat că ereditatea este mai puternică decât educația.

În 1974 Nance a arătat importanța studiilor asupra descendenților gemenilor univitelini. Personal am putut studia descendenții unor gemeni univitelini căsătoriți cu gemene univiteline.

5 - La animale s-au folosit **experiențe de împerechere**. Astfel Tyron prin 1940 a studiat o populație de șobolani dintre

care unii aveau o mare facilitate de a rezolva problema labirintului, și alții o rezolvau cu greutate. A împerecheat între ei șobolanii abili pe de o parte și cei inabili pe de altă parte. După câteva generații divergența dintre cele două loturi a crescut, cei abili devenind mai abili, în timp ce cei inabili au devenit mai inabili. Cu aceeași metodă a studiat emotivitatea, motivația alimentară, cea pentru mișcare și cea exploratorie și pentru toate a obținut rezultate asemănătoare demonstrând astfel determinarea ereditară a caracterelor amintite.

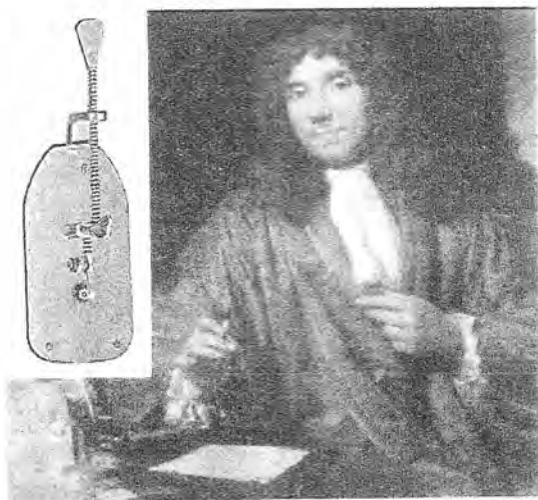
6 - În unele cazuri s-au putut efectua și **studii de genetică cromozomială** sau **moleculară** care au permis precizarea atât a determinării caracterului ereditar al unui caracter fenotipic cât și a genelor implicate genelor implicate.

Studiul eredității și a mecanismelor ei au devenit obiectul unei discipline noi a biologiei - **genetica** - care a cunoscut în ultimele decenii o dezvoltare extraordinară devenind una din cele mai importante ramuri ale științelor exacte de azi. Se poate spune că secolul ce a început este secolul geneticii deoarece această știință va revoluționa nu numai biologia, antropologia și medicina dar va schimba multe paradigme ale vieții umane sociale, culturale și spirituale. Progresele ei deschid o eră nouă în istoria umanității.

2. Genetică citologică

În capitolul precedent am văzut cum problema transmiterii ereditare a unor caractere a permis constituirea în cursul secolului XIX a unei discipline științifice și a unui model biologic valabil până astăzi. Acest model a fost realizat luând în considerare inițial datele empirice și apoi cele experimentale privind numai aspectele *macroscopice* ale organismelor vii și făcând apel la unele structuri conceptuale *ipotetice* (gemulele, genele) fără suport concret.

Un drum nou, care va completa modelul de mai sus a fost deschis de descoperirea microscopului de către Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) un negustor de postavuri pasionat pentru cercetare.



Leeuwenhoek și microscopul lui

Grație microscopului, Leeuwenhoek și contemporanii săi au început să întrevadă mecanismul **fecundației**. Până atunci domnea vechea idee promovată și de Aristotel, că noua ființă rezultă din amestecul lichidului spermatic cu sângele menstrual.

Este surprinzător să citești în una din enciclopediile de referință de la începutul secolului XIX (1833) cum încă mai domnea o concepție humorală potrivit căreia sperma era un lichid cu proprietăți fecundante misterioase.

Microscopul a evidențiat însă în spermă existența acelor celule cu coadă foarte mobile (asemănătoare cu mormolocii) numite **spermatozoizi**. Aceștia au fost observați prima oară de Leeuwenhoek în 1677. Descrieri amănunțite și desene au fost făcute apoi separat de Niklass Hartshoecker și Christian Huygens în 1678 (Clarke).

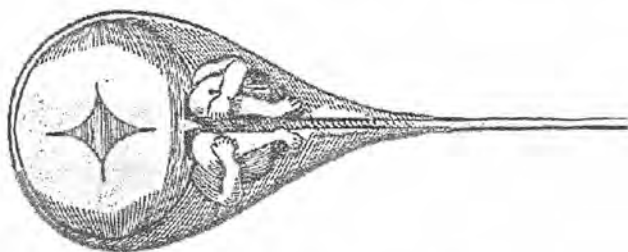
Nu trebuie să uităm că numeroși naturaliști (printre care și vestitul Lazario Spallanzani) au considerat spermatozoizii drept niște **paraziți** fără de nici o relație cu procreația.



Model ovulist

Inițial mulți naturaliști au crezut că viitoarea ființă este **preformată** într-o formă microscopică (un *homunculus* miniaturizat) îndesată în gameți (ouă sau spermatozoizi) și că aceasta va crește constituind noua ființă. În cursul secolelor XVII și XVIII cercetătorii s-au împărțit în două tabere. Unii - numiți *ovuliști* - în frunte cu Jan Swamerdamm (1638-1680) susțineau că *homunculusul* preembrionar se află în ou, iar alții - numiți *spermatişti* sau *animaliculiști* - printre care Niklass Hartshoecker

(1666-1725) considerau că homunculusul se află în spermatozoid. Acesta a realizat chiar un desen al homunculusului în lucrarea sa „Essay de Dioptrique” din 1694, pe care l-a prezentat însă ca pe o ipoteză fără să pretindă că l-a văzut.



Model spermatist

În 1699 un oarecare Delapantius, iar în 1750 un alt personaj dubios Gautier d'Argoty au susținut că au văzut homunculusul (Cole).

Paralel, W. Harwey (1578-1656) - cel care a descris prima oară circulația sanguină - a susținut în tratatul său „*De generatione animalium*” din 1651, vechiul model **epigenetic** a lui Aristotel care afirma că embrionul se va dezvolta în trepte succesive din niște elemente inițiale simple *nespecific* cuprinse în ou („ex ovo omnia”). Acest model care respinge pe cel preformist se va dovedi a fi cel adevărat.

Este meritul indiscutabil a lui Caspar-Friederichi Wolff (1733-1794) de a-i fi dat lovitura de grație preformismului și de a fi consolidat modelul epigenetic ca și Pierre-Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759).

Unul din argumentele lui Wolff era este imposibil ca în ouăle lui Eva să fi fost conținute preformate toate ființele umane care au existat, există sau vor exista așa cum o postula modelul preformist.

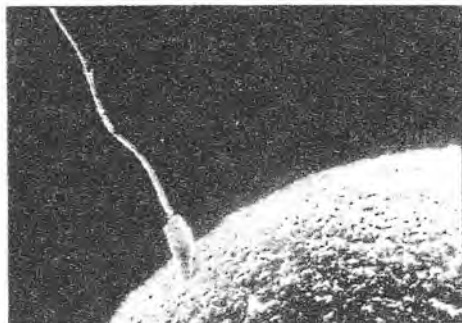
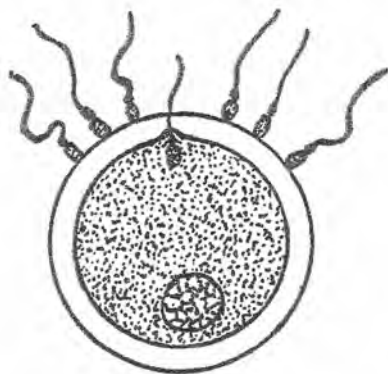
În secolul XIX s-a ajuns la modelul modern al fecundației potrivit căruia aceasta implică pătrunderea unui (*numai unul*) spermatozoid (care numai este considerat un parazit) în oul din care va proveni printr-un proces epigenetic de construcție biologică noua ființă. În felul acesta vechile modele preformiste au fost complet înlăturate.

Acest model a fost formulat ca o ipoteză la începutul secolului XIX de Jean Louis Prevot și Jean Batiste Dumas.

Procesul de **pătrundere a spermatozoidului** în ou a fost confirmat de G. Newport (1853), Eduard van Beneden (1875) și de Oscar Hertwig (1876) (Clarke) care l-au putut urmări cu microscopul.

Mai târziu s-a precizat că spermatozoidul pătrunde în ovul care este o celulă specială (cea mai mare celulă a organismului). Termenul de ou (sau celulă ou) astăzi este folosit pentru a desemna ovulul fecundat.

Nu trebuie să uităm că multă vreme s-a crezut așa cum susținea și de Graaf că foliculul ovarian este oul ceea ce s-a dovedit o eroare.



Fecundația prin monospermie

Astăzi se știe că receptorii din membrana spermatozoidului recunosc proteinele de pe suprafața membranei ovulului care îi semnalizează că ambii aparțin aceleiași specii. Aceștia declanșează și un tactism al spermatozoidului pentru ovulul respectiv. Niște citokine din membrana spermatozoidului blochează fenomenul de respingere din partea ovulului și spermatozoidul pătrunde în interiorul lui. De îndată ovulul reacționează modificând membrana sa cu ajutorul unor enzime lizozomiale, făcând-o impermeabilă pentru alți spermatozoizi (fenomenul de monospermie).

Pătrunderea spermatozoidului în ovul declanșează apoi embriogeneza.

Microscopul a mai arătat ceva surprinzător pentru vremurile respective. Ființele vii, plantele, animalele oamenii sunt agregate de miliarde de componente elementare care au fost ulterior numite **celule**. Acestea toate au o structură comună foarte

complexă dar se prezintă și cu o foarte mare varietate de forme și funcții (celule nervoase, hepatice, epiteliale, musculare etc.). Cea mai mare parte din ele dispun de facultatea de a se reproduce prin simplă diviziune (reproducere partenogenetică sau uniparentală). Amintim că prima diviziune celulară a fost văzută de botanistul Hugo von Mohl în 1835. Aceasta a făcut pe celebrul anatomist R. Virchow să formuleze principiul „*omnis cellula ex cellula*” (orice celulă provine numai din altă celulă) care a devenit un principiu de bază al biologiei. Acest principiu evident pune probleme de transmisiune de caractere ereditare însă de astă dată la un nivel microscopic (dintr-o celulă hepatică rezultă două celule tot hepatice, dintr-o celulă epitelială rezultă două celule tot epiteliale ș.a.m.d.).

Putem considera metaforic că în organisme vii există mai multe rase destul de stabile de celule diferite. Formarea acestor rase este rezultatul unui proces de *diferențiere* - în cursul perioadei embrionare - a unor celule primordiale rezultate din diviziunile celulei ou, iar menținerea lor este rezultatul unor mecanisme stabilizatoare sau conservatoare.

Trebuie să specificăm că avem două superrase de celule în fiecare organism viu. Unele celule asigură doar reproducerea, iar celelalte formează organismul propriu-zis.

Marele naturalist german Fr.L.A. Weisman, unul din ctitorii geneticii moderne, a fost primul care a făcut o distincție între celulele implicate în formarea spermatozoizilor și ovulelor și apoi a oului, pe care le-a numit **celule germinale** și celelalte celule ale organismului pe care le-a numit **celule somatice**. Celulele germinale sunt *singurele implicate* în transmisiunea caracterelor ereditare. Ele cuprind liniile germinale de celule din ovar (ovogoniile, ovocitele, ovotidele și ovulele sau gameții feminini) și din testicule (spermatogoniile, spermatocitele, spermatidele și spermatozoizii sau gameții masculini).



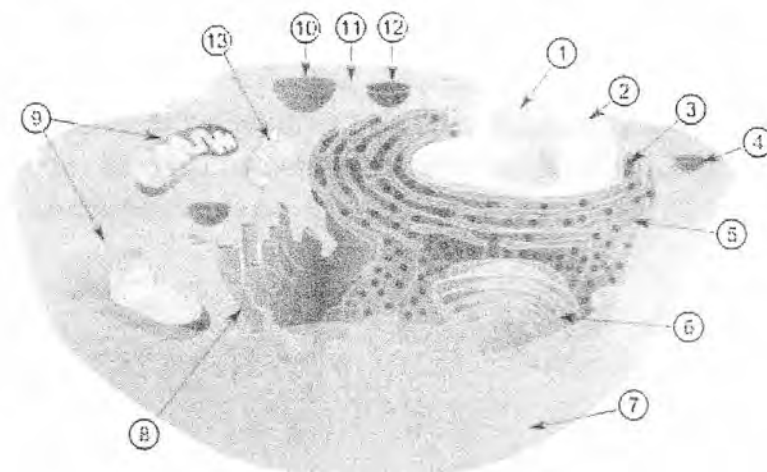
Fr.L.A. Weisman (1834-1914)

Numai aceste linii germinale transmit caracterele ereditare de la părinți către celulele somatice ale noului embrion care provin din diviziunile celulare succesive ale oului (celulei ou). În acest sens Weisman a definit o **barieră** care permite celulelor germinale să genereze celulele somatice dar împiedică celulele somatice să aibă vreo acțiune asupra celor germinale. Caracterele ereditare se transmit așadar *numai* de la celulele germinale la cele somatice și nu invers. De aceea caracterele epigenetice câștigate prin adaptare sau învățare nu se transmit ereditar. Această barieră a sprijinit modelul darwinian al evoluționismului și a invalidat modelul lui Lamarck care susținea că unele caractere câștigate în cursul vieții pot fi transmise ceea ce ar fi presupus influențarea celulelor germinale de către cele somatice.

Weisman a făcut și unele speculații teoretice. El a considerat că celulele germinale care se transmit din generație în generație formează **plasma germinală** care este eternă și din care emerg celulele somatice care formează succesiunile de organisme individuale care însă sunt trecătoare.

La începutul secolului XIX era clar că transmiterea caracterelor ereditare era efectuată la nivel celular. Numai că tehnicile de microscopie nu erau încă suficient de evoluat (nu exista microtomul și coloranții folosiți erau departe de a satisface nevoile) pentru a descifra mecanismele respective. Cu toate acestea Ernest Haeckel a atras atenția că din toate structurile

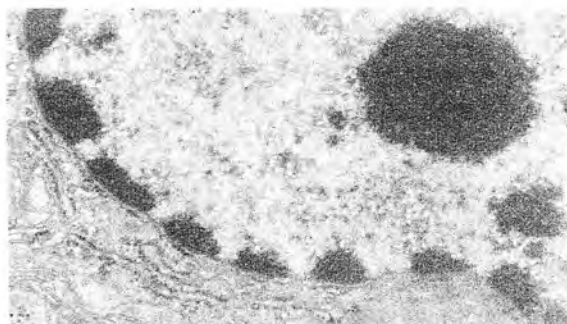
celulei **nucleul** este cel implicat în ereditate. Această idee s-a dovedit a fi adevărată și a devenit o dogmă în genetică.



Schema celulei animale tipice cu organele celulare componente:

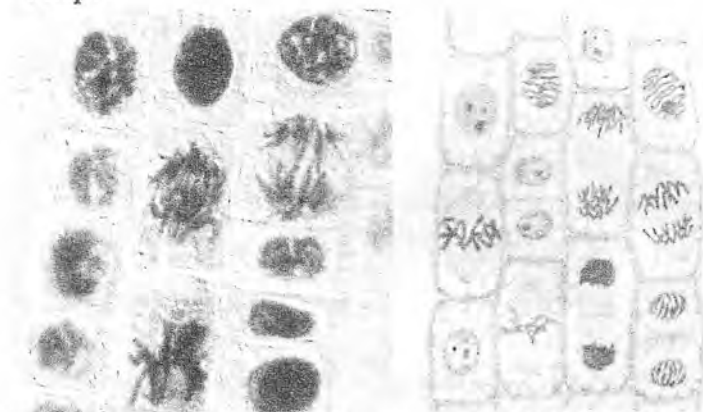
- (1) Nucleol; (2) Nucleu; (3) Ribozomi; (4) Vesicule;
- (5) Reticul endoplasmatic rugos (RER);
- (6) Aparatul Golgi; (7) Citoschelet; (8) Reticul endoplasmatic neted (REN);
- (9) Mitocondrie; (10) Vacuole; (11) Citoplasmă; (12) Lizozom;
- (13) Centriolii din centrosome. (sursa: www...)

Nucleul celulelor apare ca o veziculă formată dintr-o membrană cu pori și umplută cu o substanță amorfă în care plutește un nucleol mai intens colorat.



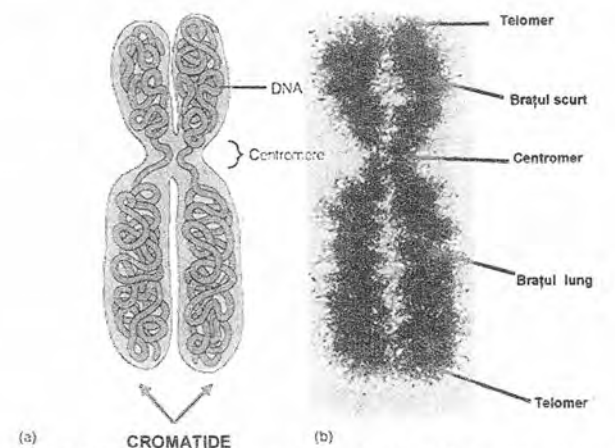
Nucleu cu nucleol și cu membrana cu pori

Nu mică a fost mirarea botanistului E. Strasburger când în 1874 a văzut cum *în cursul diviziunii* celulare nucleul dispare și în locul lui apare o grămadă de mici structuri ca niște X-uri curbate intens colorate, aspect confirmat apoi de către W. Hoffmeister (1848). Din cauza acestei colorări intense aceste fragmente au fost numite în 1888 de marele biolog berlinez H.W. Waldeyer (1836-1921) **cromozomi** termen care va face o carieră de excepție. El provine de la $\chi\rho\acute{o}\mu\alpha$ (croma) = culoare și $\sigma\acute{o}\mu\alpha$ (soma) = corp.



Celule în diviziune cu cromozomi vizibili (după Drăgoiu)

Un cromozom - *numai* în perioada de diviziune - este format din **două cromatide** identice reunite printr-un **centromer**. Ele formează în general un fel de X cu patru brațe. Fiecare cromozom are un indicativ (o etichetă) numeric (cromozomul 1, 2 sau 23).



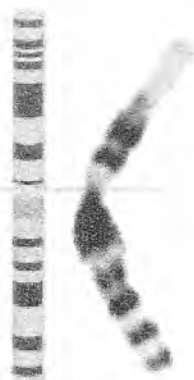
Modelul submetacentric clasic de cromozom

În funcție de poziția centromerului se disting mai multe tipuri de cromozomi. Cel mai clasic este cel ce dispune de două brațe lungi și două brațe scurte. Este vorba de varianta de cromozom **submetacentric** pe care o găsim la om la cromozomii 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20 și X. Brațele lungi sunt denumite în codificarea internațională cu litera **q** (de la queue = coadă în franceză) iar brațele scurte cu litera **p** (de la petit = mic în franceză).

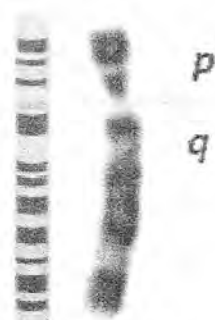
Astfel brațul lung al cromozomului 7 este codificat 7q iar brațul scurt al cromozomului 9 este codificat 9p. În cursul acestei lucrări vom folosi această notație.

Alți cromozomi numiți **metacentrici** au centromerul la mijloc și toate brațele egale. Această variantă o găsim la cromozomii 1 și 3.

Un alt tip de cromozomi, numiți **acrocentrici** au brațele scurte foarte scurte deoarece centromerul se află foarte aproape de extremitatea brațelor scurte. E vorba de cromozomii 13, 14, 15, 21, 22 și Y.



*Chromosome 1
Metacentric*

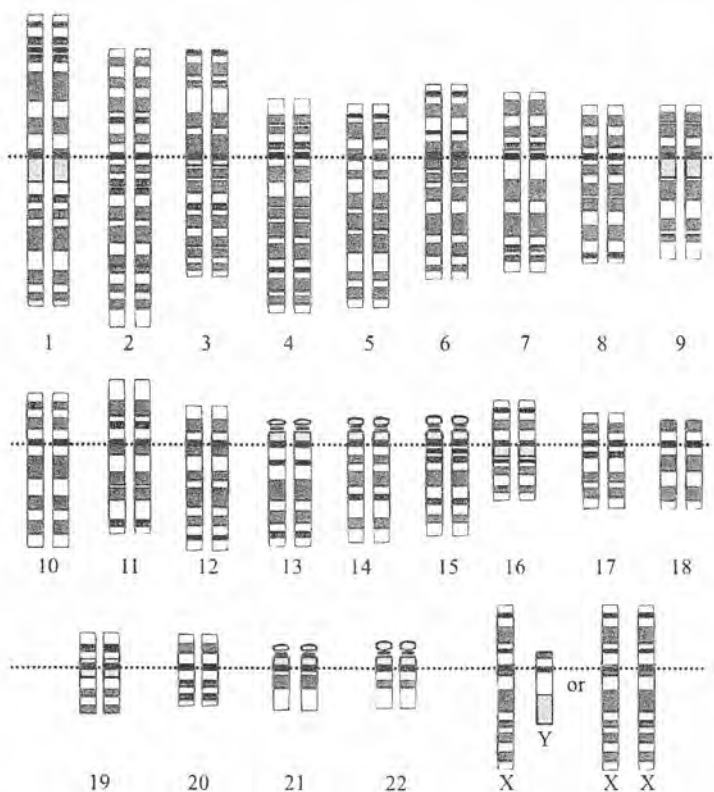


*Chromosome 4
Submetacentric*



*Chromosome 14
Acrocentric*

Se mai găsește o variantă rară numită **telomerică** în care centromerul se află chiar la nivelul extremităților brațelor. Aceste extremități ale brațelor sunt numite **telomere** și au un rol protector pentru cromatide, erodarea lor cu timpul fiind considerată unul din mecanismele îmbătrânirii.



Cariotipul uman (Univ. din Washington)
Liniile orizontale indică poziția centromerului

Studiul microscopic al cromozomilor este relativ simplu. Se preiau celule (de obicei limfocite din sânge) din care se realizează o cultură *in vitro*. Se blochează în metafază (când apar cromozomii) mitozele eventuale cu colchicină. Se umflă celulele respective prin plasarea lor într-o soluție hipotonă. Ulterior suspensia de celule se fixează cu un fixator și apoi se etalează pe o lamă de microscop pe care se colorează de obicei după o prealabilă tratare cu tripsină. Cromozomii devin vizibili.

Imaginea microscopică se poate fotografia. Se identifică și se decupează fiecare pereche de cromozomi. Aceste decupaje se lipesc apoi pe o hârtie în ordinea numerotării lor. Ansamblul astfel obținut se numește cariogramă și poate fi fotografiat la rândul său.

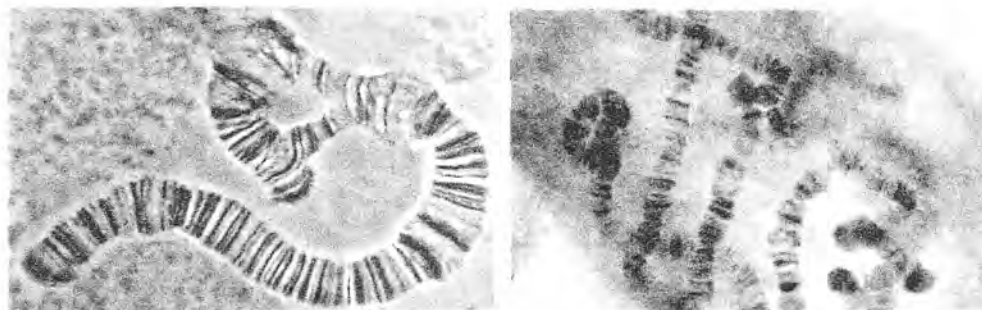
Folosind anumiți coloranți (colorantul Giemsa) cromozomii prezintă la examenul microscopic numeroase dungi transversale colorate (**benzile G**) alternând cu dungi decolorate

toate de grosimi variate care realizează niște configurații specifice pentru fiecare cromozom. Aceste striațiuni exprimă anumite particularități locale ale structurii moleculare a cromozomilor și permit identificarea acestora. Porțiunile colorate (**heterocromatice**) sunt lipsite de activitate de exprimare a genelor, în timp ce cele decolorate (**eucromatice**) conțin gene active.

Cu alți coloranți se obțin alte benzi ca: **benzile R** (sunt inversul celor G căci eucromatina este colorată și heterocromatina este decolorată) **benzile Q** (ce se obțin cu quinacrina fluorescentă) **benzile C** (ce colorează centromerele) **benzile T** (ce marchează telomerele) etc.

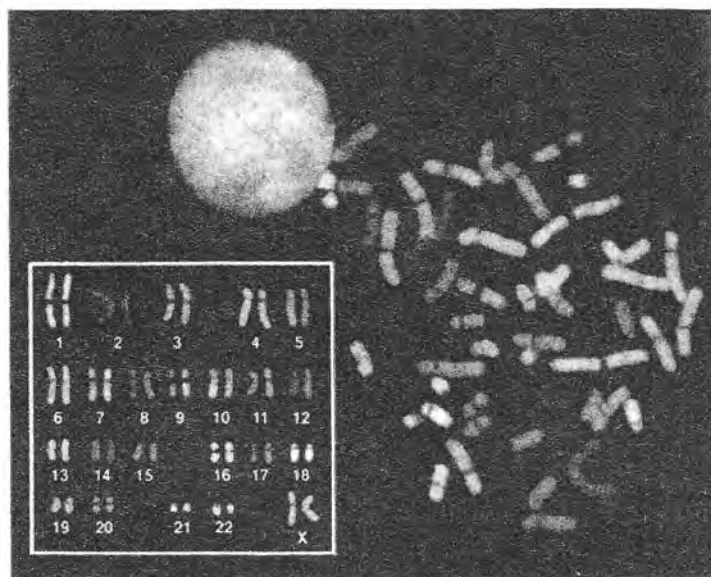
Așa cum am mai spus benzile realizează configurații specifice pentru fiecare cromozom. Ele sunt identice pentru cele două cromatide surori ale unui cromozom. Configurațiile respective servesc în studiile de genetică comparată la stabilirea printre altele a unor arbori genealogici binari (cladograme) de succesiune a speciilor.

Nu trebuie confundate aceste striații vizibile cu microscopul optic cu genele care au un alt ordin de mărime (de ordin molecular).



Cromozomi cu benzile caracteristice

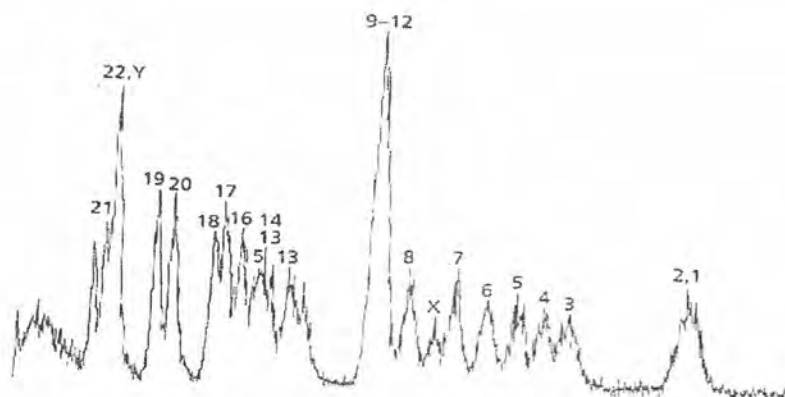
În unele cazuri e nevoie de informații mai multe decât cele obținute prin colorarea benzilor cromozomiale. În aceste cazuri se folosește așa numitul **cariotip spectral** care se obține folosind coloranți fluorescenți și un microscop special. Fiecare pereche de cromozomi apare într-o colorație diferită.



Spectro cariotip

Din cele de mai sus rezultă că substanța din nucleul celular se poate afla în **două stări** diferite: una în care cromatidele sunt *diluate* și invizibile în conținutul nucleului în perioada când celula nu se divide (așa numită *interfază*) și alta *condensată* când cromatidele sunt compacte, vizibile și intens colorate. În această formă condensată cromatidele numai își exercită funcțiunile în celulă ele fiind „ocupate” doar cu procesul de diviziune. De asemenea trebuie menționat că atunci când sunt condensate cromatidele pot avea două aspecte. În cursul primelor perioade ale diviziunii (profaza și metafază) cromatidele sunt dublate și au aspectul de X, iar în ultima parte a diviziunii (anafaza și telofaza) cromatidele sunt despărțite, solitare și au forma unor bastonașe.

O metodă foarte rapidă de analiză a cromozomilor este **analiza fluoroscopică** („flow karyotyping”). Aceasta pune în evidență numărul și dimensiunea cromozomilor, dar și unele anomalii ale acestora (deleții, translocații, inserții despre care vom vorbi în altă parte).

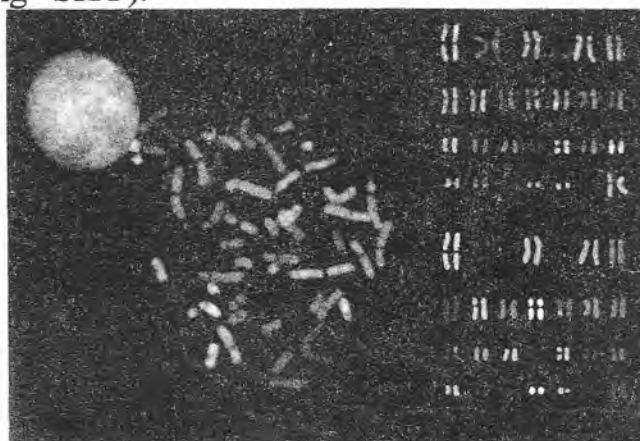


Analiză fluoroscopică a unui cariotip uman

Se face o suspensie de cromozomi aflați în cursul diviziunii (în metafază) și se colorează cu un colorant fluorescent (bromură de ethidium, sau simultan cu chromomicin A3 și Hoechst 33258). Suspensia respectivă se scurge rapid printr-un tub în care este bombardată cu raze laser care activează fluorescența. („fluorescence activated chromosome sorter” FACS). Aceasta este detectată, măsurată și stocată într-un calculator care prezintă apoi rezultatele ca o histogramă sub forma unei curbe cu vârfuri, fiecare vârf corespunzând unui anumit cromozom. Înălțimea vârfului exprimă cantitate de ADN din fiecare tip de cromozom iar lărgimea vârfului numărul de cromozomi de tipul respectiv.

Menționăm că metoda este statistică. Ea nu dă informații despre un cromozom anumit ci doar despre mulțimile de cromozomi de diferite tipuri din suspensia studiată.

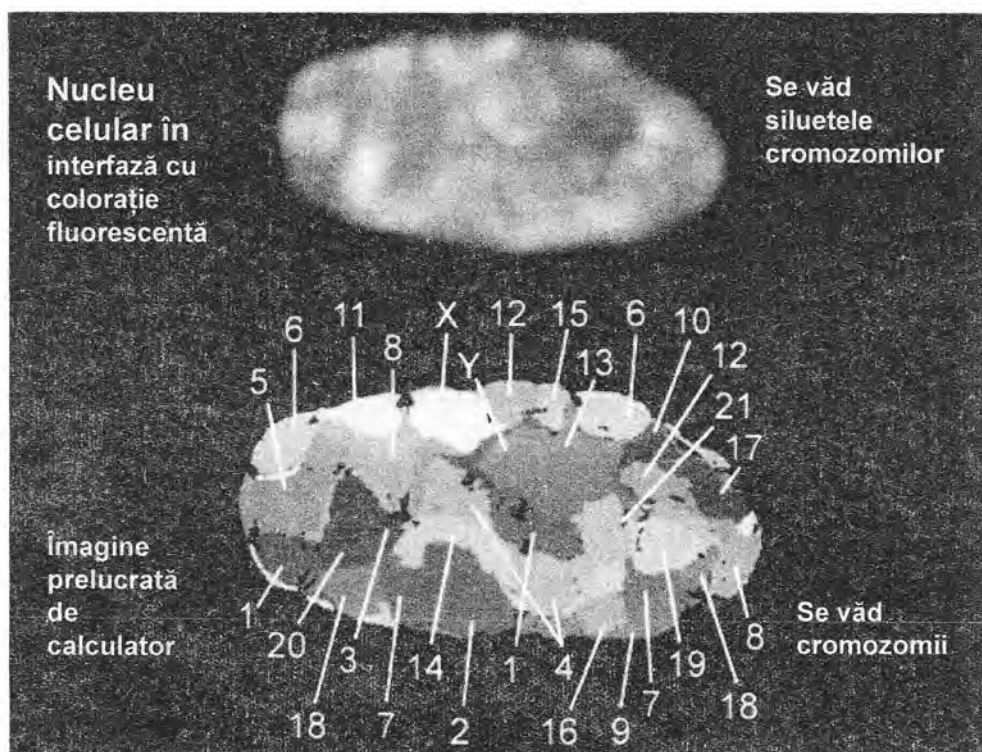
O altă metodă permite vizualizarea colorată a fiecărui cromozom printr-o **analiză spectrală a cariotipului** („spectral karyotyping” SKY).



Analiză spectrală a cariotipului

Se utilizează un set de probe formate din fragmente de ADN colorate fluorescent cu câte o culoare pentru fiecare tip de cromozom. Cu aceste probe se colorează cromozomii unui cariotip în cursul unui proces de diviziune care apar fiecare individualizat cu o culoare proprie ce permite identificarea lui ca și a prezenței unor anomalii.

În interfază, cromozomii sau mai exact cromatidele **nu sunt vizibili**. Cu anumite colorații fluorescente însă se poate vedea că în interfază fiecare cromatidă ocupă un compartiment din nucleu care poate fi identificat mai ales după o prelucrare digitală. Aceste compartimente au o anumită organizare spațială care nu este aleatorie. Nu se cunosc mecanismele care asigură poziționarea cromatidelor în nucleul interfazic.



Analiză spectrală a cromozomilor

Este meritul naturalistului belgian Eduard van Beneden (1846-1910) de a fi făcut una din cele mai importante descoperiri ale geneticei. El a fost primul care a afirmat că *numărul cromozomilor* este caracteristic și **constant** pentru fiecare specie (1883). Astfel omul are 46 de cromozomi, cimpanzeul are 48, câinele 78, porcul 38 etc.

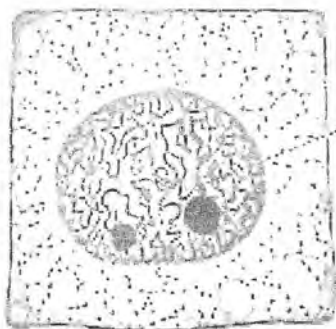
Împerecherile dintre animale cu număr diferit de cromozomi nu sunt fertile, sau progenitura lor este sterilă (ca în cazul asinului și catârului). Există totuși excepții. Astfel împerecherile dintre calul sălbatic Przewalski cu 66 cromozomi și calul domestic cu 64 de cromozomi produc progenituri cu 65 de cromozomi fertile.

Cromozomii ar fi rămas niște formațiuni interesante numai pentru histologi dacă W. Sutton și T. Boveri nu ar fi precizat (fiecare în mod separat) că acești minuscule cromozomi sunt mijlocitorii biologici ai transmiterii mendeliene a caracterelor ereditare (așa zisa teorie Sutton-Boveri). Deși această idee a fost publicată încă din 1903 ea a fost luată în considerare de abia 12 ani mai târziu datorită cercetărilor lui Morgan.

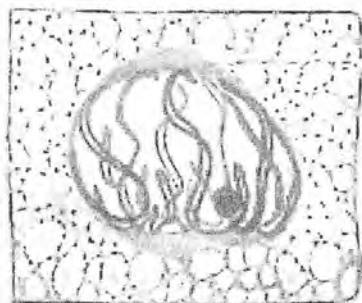
Unul din aspectele cele mai fascinante ale biologie este desigur mecanismul transmiterii materialului nuclear de la celula mamă la cele două celule fiice în cursul înmulțirii celulelor prin diviziune. Procesul se numește **mitoză** și este propriu pentru toate celulele cu nucleu (*eucariote*) ale plantelor și animalelor. El a fost descris prima oară de Strasburger.

Procesul de diviziune începe prin condensarea cromatidelor în timp ce membrana nucleului se destrucționează iar celula se *bipolarizează*, aspecte ce definesc prima fază a procesului de diviziune numită **profaza**. În cursul acesteia fiecare cromatidă *se dublează* prin replicare realizând o copie a ei cu care împreună formează un cromozom. Este operația crucială de dublare a materialului genetic din celulă.

PROFAZA



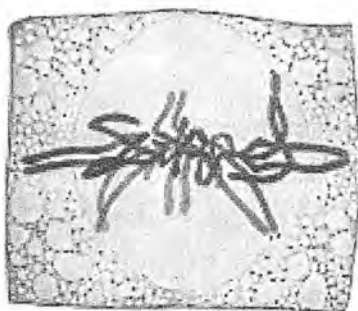
Condensarea cromatidelor
care devin vizibile



Duplicare cromatidelor și
formarea cromozomilor

În faza următoare numită **metafază** cromozomii (dubletele în formă de X de cromatide) migrează și se dispun la mijlocul celulei în planul ecuatorial la nivelul căruia se va produce diviziunea celulei.

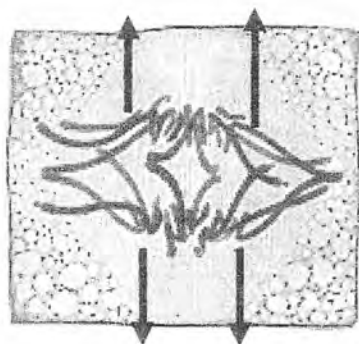
METAFAZA



Dispariția membranei nucleare și așezarea
cromozomilor pe planul de diviziune(ecuatorul)al celulei

După aceea în **anafază** fiecare cromozom se scindează în cele două cromatide cel compun. Este momentul esențial când materialul genetic vechi se separă de cel nou realizând diviziunea cariotipului înainte de cea a celulei.

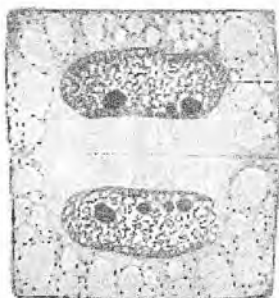
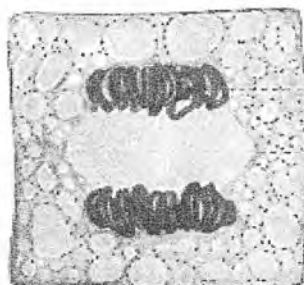
ANAFAZA



Divizarea cromozomilor în cromatide
fiice și deplasarea acestora spre polii
celulei

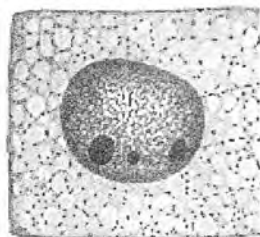
În fine în ultima fază a diviziunii numită **telofază** fiecare din cele două cromatide ale fiecărui cromozom se depărtează una de alta și migrează spre câte unul din cei doi poli ai celulei unde formează câte o grămadă ce se înconjoară de câte o nouă membrană nucleară devenind invizibile (ne mai rămânând compacte).

TELOFAZA



Îngrămădirea cromatidelor fiice la cei doi poli ai celulei, reparația
membranei nucleare și începutul diviziunii corpului celular

UNA DIN
CELE
DOUĂ
CELULE
FIICE

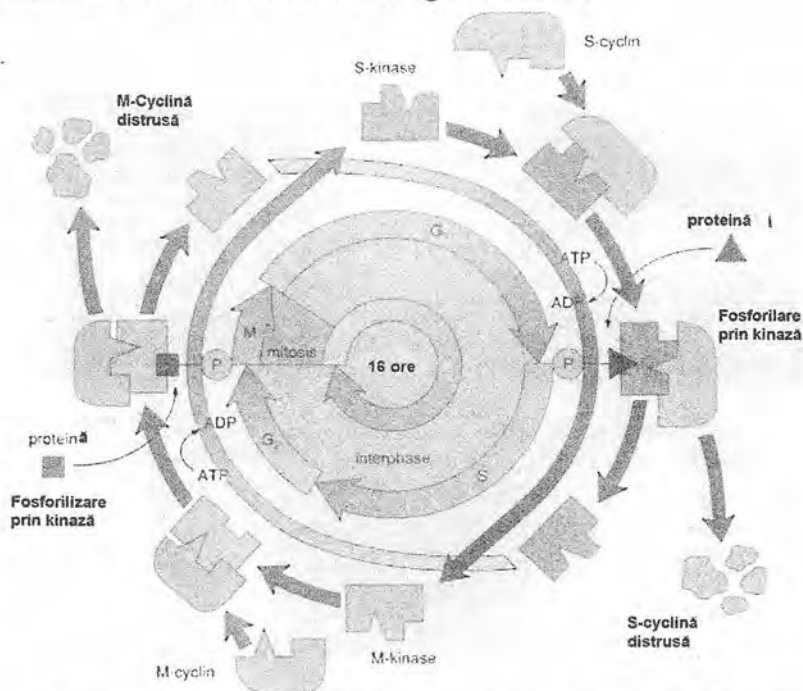


Celulele sunt
separate, membrana
nucleară este prezentă iar
cromatidele au devenit
invizibile

Apoi corpul celulei se scindează și fiecare jumătate cu noul său nucleu formează câte o nouă celulă fiică având printre altele același număr de cromozomi (cromatide) ca celula mamă.

Datorită acestui proces de diviziune care apare periodic existența unei celule are un aspect ciclic care cuprinde succesiuni regulate a unei lungi perioade stabile și funcționale (ce definește **interfaza**) și a unei scurte perioade de diviziune în cursul căreia se succed profaza, metafaza, anafaza și telofaza.

În cursul interfazei în cromatidă are loc o intensă activitate de sinteză a proteinelor. Ea cuprinde o primă **perioadă G₁** în cursul căreia structurile subcelulare (organelele) se divid și ele, o a doua **perioada S** în care cromatida este „preocupată” doar de sinteza proteinelor și o **perioadă G₂**, în cursul căreia nucleul începe să se pregătească de diviziune. Toată dinamica acestui ciclu este realizată cu ajutorul unor enzime cyclin-dependente (care nu sunt active decât dacă sunt legate de o proteină numită cyclină). Acest ciclu are o durată constantă pentru fiecare tip de celulă la fiecare specie. Astfel acest ciclu pentru fibroblastul uman este de circa 16 ore. Din aceste ore durata interfazei este de aproximativ 90% din durata întregului ciclu.



Ciclul celular cu fazele și enzimele sale (sursa: [www...](#))

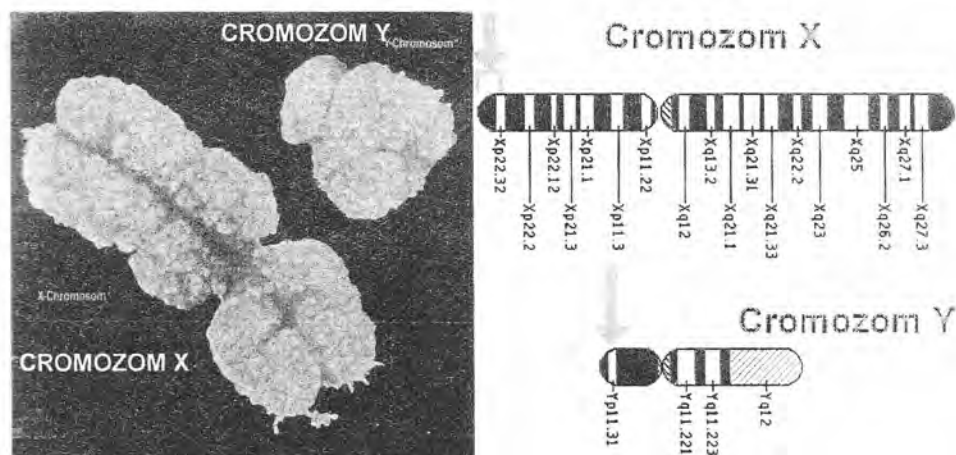
Am văzut că numărul cromozomilor este caracteristic pentru fiecare specie.

La *Homo sapiens sapiens* **numărul cromozomilor** din celule somatice este de **46**. Trebuie să specificăm că 44 din ei formează 22 de **perechi** de cromozomi asemănători fiecare pereche având aspecte și dimensiuni diferite. În fiecare pereche unul din cromozomi provine de la tată și celălalt de la mamă. Ansamblul cromozomilor se numește **cariotip**. Acești cromozomi se numesc **cromozomi autosomali**. Ei sunt desemnați prin cifrele 1-22 și ordonați în funcție de lungimea lor.

Acești cromozomi sunt grupați în 7 grupe A(1-3), B(4-5), C(6-12), D(13-15), E(16-18), F(19-20) și G(21-22).

A nu se **confunda** perechile de cromozomi cu perechile de cromatide care formează un cromozom. De asemenea amintim că perechile de cromatide care realizează imaginea clasică a cromozomului în formă de X nu se întâlnesc decât în pro și telofază. În rest nu există decât cromatide ca în figura de mai sus.

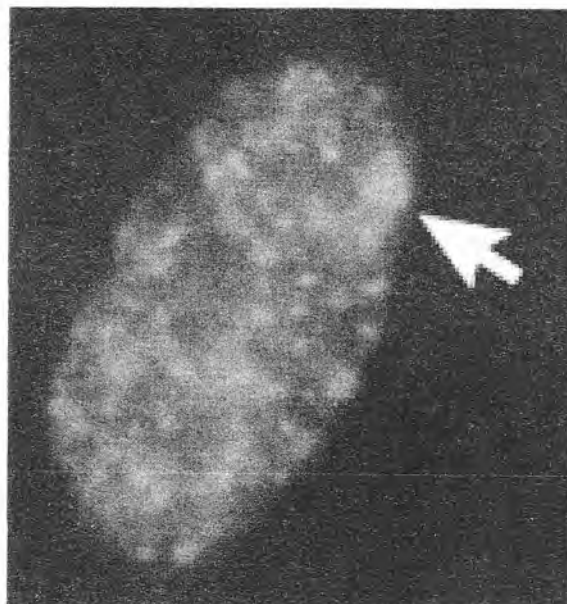
Cromozomii din perechea 23 sunt diferiți de ceilalți. Pentru că de ei depinde sexul ființei respective se numesc **sexcromozomi**. Există două tipuri de sexcromozomi: **cromozomul Y** și **cromozomul X**.



Sexcromozomii

Cromozomul X este legat de feminitate, în timp ce cromozomul Y este corelat cu masculinitatea. Are 50 de milioane de perechi de baze. Cromozomul Y este cel mai mic cromozom și este pe cale să se micșoreze în continuare și probabil va dispărea peste vreo 10 milioane de ani. S-a individualizat acum circa 350 milioane de ani. Pe atunci avea 15.000 de gene iar astăzi mai are doar după unii 40-50 de gene după alții 200 de gene pierzând cam 5 gene la fiecare milion de ani. Rolul său în determinarea sexului masculin îl joacă printr-o genă numită SRY situată pe brațul său scurt.

La exemplarele feminine perechea a 23 este formată din doi cromozomi X, în timp ce la exemplarele masculine această pereche cuprinde un cromozom X și unul Y. La femele unde avem perechea XX unul din cromozomi este inactivat, și de aceea devine compact chiar în interfază fiind vizibil sub forma corpusculului lui Barr care permite stabilirea sexului căruia îi aparține o celulă.

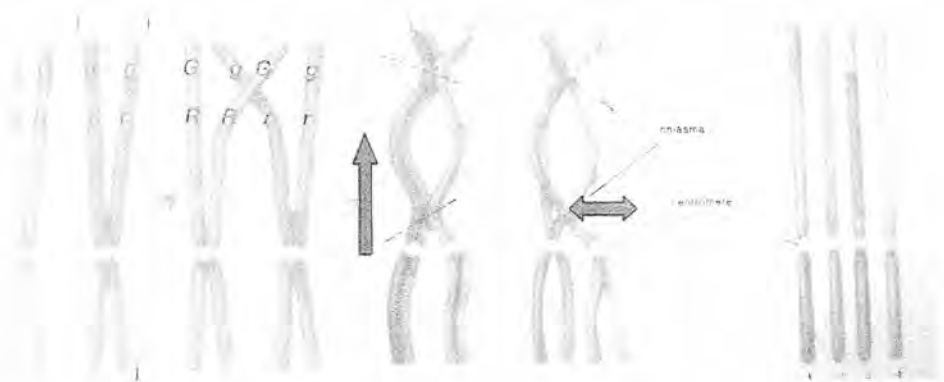


Nucleu cu corpusculul lui Barr

Obligația de a menține constant numărul cromozomilor a creat necesitatea ca atât spermatozoizii cât și ovulele să aibă numai jumătate din numărul cromozomilor speciei respective pentru ca prin fuziunea celor doi gameți în cursul fecundării celula ou să aibă numărul necesar de cromozomi. Am văzut că zestrea cromozomială a unei celule umane cuprinde un număr determinat de perechi de cromozomi (**2n cromozomi**). O astfel de înzestrare se numește **diploidă**. Gameții trebuie să aibă însă jumătate din acest număr (**n cromozomi**). O astfel de formulă se numește **haploidă**. Generarea gameților implică trecerea de la un cariotip diploid la unul haploid.

Trecerea aceasta se face printr-un mod de diviziune celulară numită **meioză** care a fost descris la plante de van Beneden și la animale de O. Hertwig. Prin această diviziune se sporește materialul genetic și se reduce numărul de cromozomi. De aceea este nevoie de **două diviziuni** succesive care duc de la o celulă mamă la **patru** celule fiice (nu două ca în cazul mitozei)(Drăgoiu).

În cursul **primei meioze** - în profază se *dublează materialul genetic* prin duplicarea cromatidelor și apariția cromozomilor - în formă de X - cu două cromatide surori ca în cazul mitozei. Cele *2n cromatide* devin *2n* (la om 2×23) *cromozomi*.



Crossing-over (sursa: www...)

În cursul profazei cromozomii fiecărei perechi (cromozomii omologi) se „îmbrățișează” foarte strâns formând o *tetradă de cromatide* în cadrul căreia brațele cromozomilor se încrucișează în unele puncte numite sinapse (sinaptoame, complexe sinaptonemale) sau *chiasme* (uneori joncțiuni - cum le numește Holliday). În aceste puncte se realizează un proces extrem de important și anume brațele se fragmentează (prin intervenția unor enzime recombinatorii descrise de R. Holliday în 1964) și se produce un schimb de fragmente între cei doi cromozomi omologi ceea ce duce la un amestec de material genetic între ele. Acest proces a fost descoperit și descris de Th.H. Morgan în 1916, este numit „**crossover**” sau „**crossing-over**” și este o formă de **recombinare genetică**. Recombinarea aceasta genetică se datorează unei „mașini celulare” foarte complexe și precise care preia două ansambluri moleculare (cromatide omoloage ne surori) le fracturează la același loc relativ și apoi le resudează realizând o nouă combinație în cadrul căruia nici una din cromatide nu pierde și nu câștigă nici un material genetic (Griffith și col.)

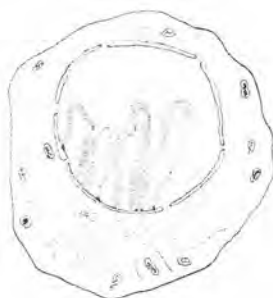
În unele cazuri au loc două procese de cross-over simultane. În acest caz s-a putut observa că un cross-over într-un anumit loc poate afecta probabilitatea apariției unei recombinări în alt loc. Acest aspect a fost numit **interferență**.

Se știe că într-o pereche de cromozomi fiecare din cromozomii omologi respectivi conține material genetic exclusiv de la unul din părinți. Prin crossing-over cromozomii care rezultă devin „pestriți” căci conțin material genetic de la ambii părinți.

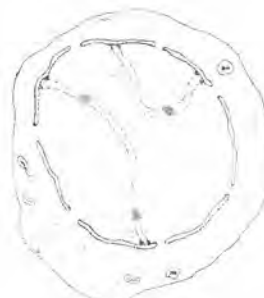
După această îmbrățișare și realizarea procesului de recombinare genetică cromozomii omologi se desprind.



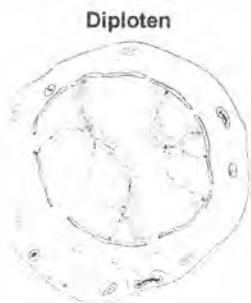
Leptoten



Zigoten

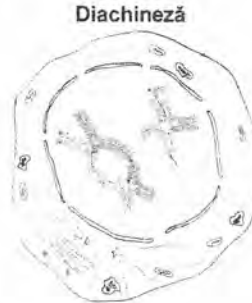


Pachiten



Diploten

PROFAZA I
Primei diviziuni
meiotice



Diachineză

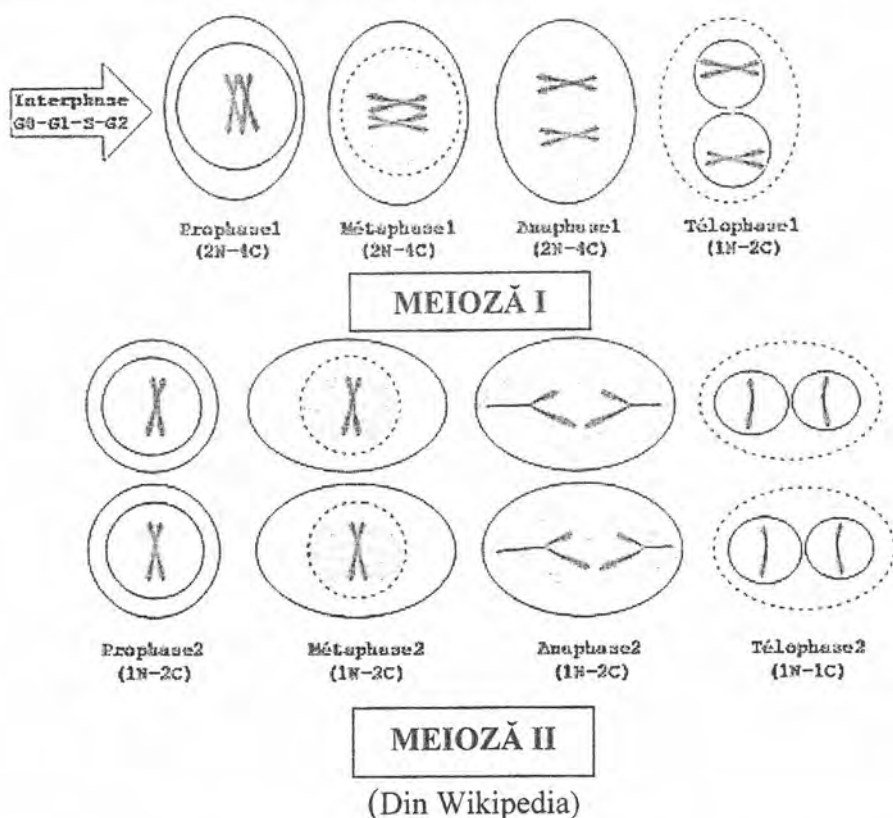
Din cauza acestui proces de recombinare profaza primei meioze este mult mai complicată ca cea a mitozei. În cadrul ei se disting faze secundare: 1) **leptoten** (apar cromozomii însă sunt foarte subțiri); 2) **zigoten** (cromozomii omologi se împerechează); 3) **pachiten** (cromozomii se îngroașe și se formează chiasmele); 4) **diploten** (cromozomii împerecheați încep să se despartă și să se respingă reciproc) și 5) **diachineza** (membrana nucleară s-a dizolvat și cromozomii – care s-au îngroșat și mai mult – migrează spre centrul celulei).

În metafază cromozomii se plasează la nivelul ecuatorului celulei. Iar în telofază fiecare din cei doi cromozomi omologi ai fiecărei perechi se îndreaptă către unul din polii celulei care în final se divide. Astfel rezultă două celule haploide cu cromozomi „pestriți” reduși ca număr la jumătate.

Aceste două celule încep de îndată a **doua meioză** care are ca scop să separe cele două cromatide ce compun fiecare cromozom.

În profază cromozomii devin vizibili și se îngroașă, iar în metafază se îndreaptă spre planul ecuatorial al celulei. În anafază cele două cromatide ale fiecărui cromozom se separă iar în

telofază cromatidele disjuncte se îndreaptă fiecare către unul din cei doi poli, ai celulei. În final rezultă celule haploide cu n cromatide - nu cromozomi - în nucleu.



Datorită meiozei avem în testicol și ovar următoarele două filiații de celule care duc în final la formarea gameților.

TESTICOL

Spermatogonie

Spermatocit I

Spermatocit II

Spermatid

Spermatozoid



diploid

Prima meioză

haploid(cromozomi)

A doua meioză

haploid (cromatide)

OVAR

Ovogonie

Ovocit I

Ovocit II

Ovotid

Ovul

Datorită celor două diviziuni în urma meiozei o celulă mamă generează patru celule fiice. În cazul spermatogenezei, deoarece este nevoie doar de nucleu și de foarte puțină citoplasmă, toate cele patru celule fiice devin spermatozoizi activi. În schimb în cazul ovogenezei deoarece ovulul are nevoie de multă citoplasmă numai una din cele patru celule fiice (la care se concentrează aproape toată citoplasma disponibilă) devine ovul, în timp ce celelalte trei se pierd fără de nici un rol. Sunt autori care numesc celulele diploide inițiale sunt numite **meiocite**. Meioza așa dar face trecerea de la un meiocit la patru gameți.



Th.H. Morgan

În cursul meiozei în afară de reducerea la jumătate a numărului de cromozomi grație fenomenului de recombinare apar gameți cu cromozomi „pestriți” recombinati care conțin material genetic atât de la tată cât și de la mamă. **Recombinarea** este unul din mecanismele prin care se realizează **variabilitatea** materialului genetic de la o generație la alta, celălalt mecanism fiind reprezentat de apariția **mutațiilor**. Variabilitatea este unul din elementele fundamentale ale genetice.

Recombinarea din cursul meiozei se face prin procesul de crossing-over.

Recombinări se mai realizează tot în cursul meiozei prin mecanismul **asortării independente** care stă la baza celei de a doua legi (a segregării) a lui Mendel.

De asemenea trebuie să menționăm că au fost descrise excepțional fenomene de crossing-over și în cursul mitozelor.

În cursul meiozei se pot produce e drept foarte rar - recombinații nu numai în cadrul unei cromatide dar și în cadrul unei gene

În prima jumătate a secolului al XX-lea genetica celulară a fost dominantă Studiarea statistică a procesului de crossing-over, inițiat de Th.H. Morgan (1866-1945) și școala lui (mai ales de A. Sturtevant) a stabilit o relație între *frecvența* cu care două caractere genetice (două gene) sunt recombinate în cursul meiozei și *distanța* care le separă. Aceste cercetări definesc **citogenetica**.

Ele au fost făcute în mod special pe *Drosophila melanogaster* (musca de oțet) care se crește ușor în laborator, are un ciclu de viață scurt, un cariotip simplu (patru perechi de cromozomi și 15-000 de gene) și prezintă ușor modificări de caractere genetice. De aceea a devenit cobaiul geneticii.



Drosophila melanogaster

Cercetările lui Morgan au speculat aspectul de **linkage**. Genele de pe un singur cromozom (în poziție *cis*) sunt legate spațial între ele, ceea ce definește fenomenul de linkage sau de gene legate. Această legătură se poate desface însă în meioză în cursul fenomenului de crossing over când poate apare o **segregare** a **locurilor** unde se găsesc genele respective prin fracturarea cromozomului la nivelul de încrucișare și realizarea unei noi **recombinații** a lor în cromozomii (pestriți) astfel

constituiți. Ruperea legăturii dintre două locuri legate prin linkage (formarea unei recombinări) este cu atât mai probabilă cu cât genele respective sunt separate prin distanțe mai lungi.

Prin aceste cercetări s-a ajuns la stabilirea unor **hărți cromozomiale** și la definirea unor unități de măsurare a distanțelor ca **centimorganul (cM)** sau „**genetic map unit**” (**m.u.**) (distanța dintre două gene pentru care frecvența de recombinare este de 1%). Aceste hărți nu se referă doar la **distanțele** stabilite pe axa fiecărei cromatide dintre locurile responsabile de anumite caractere ereditare. Aceste distanțe sunt apreciate prin analiza statistică pe un lot suficient de mare a frecvenței recombinărilor.

Aceste cercetări au fost fundamentale căci au confirmat că suportul transmisiunii ereditare a unor caractere se află pe cromozomi. De asemenea au confirmat valabilitatea legilor lui Mendel și în fine au sugerat (prin calculul probabilităților) existența unei adevărate anatomii a cromatidelor (cromozomilor) în lungul cărora s-ar situa în poziții precise locurile viitoarelor gene. Ele au creat premisele dezvoltării genetice moleculare.

3. Genetică moleculară

În primele două capitole am văzut cum studiul transmiterii caracterelor ereditare s-a desfășurat la început în planul macroscopic ajungând să stabilească principiile generale ale eredității sintetizate magistral de Gr. Mendel.

Acest studiu s-a deplasat apoi în planul microscopic și datorită unei pleiade de naturaliști a dus la crearea geneticii celulare s-au mai precis a celei cromozomiale cu rezultatele impresionante obținute în prima jumătate a secolului XX.

Între timp, naturaliștii, biologii, medicii și chimiști au început să ia din ce în ce mai mult în considerare rolul chimiei și al chimiei fizice pentru descifrarea misterelor biologice. Acest demers va da studiului eredității o dimensiune nouă și va face din genetică una din disciplinele cele mai importante ale celei de a două jumătăți a secolului XX și ale începutului secolului XXI.

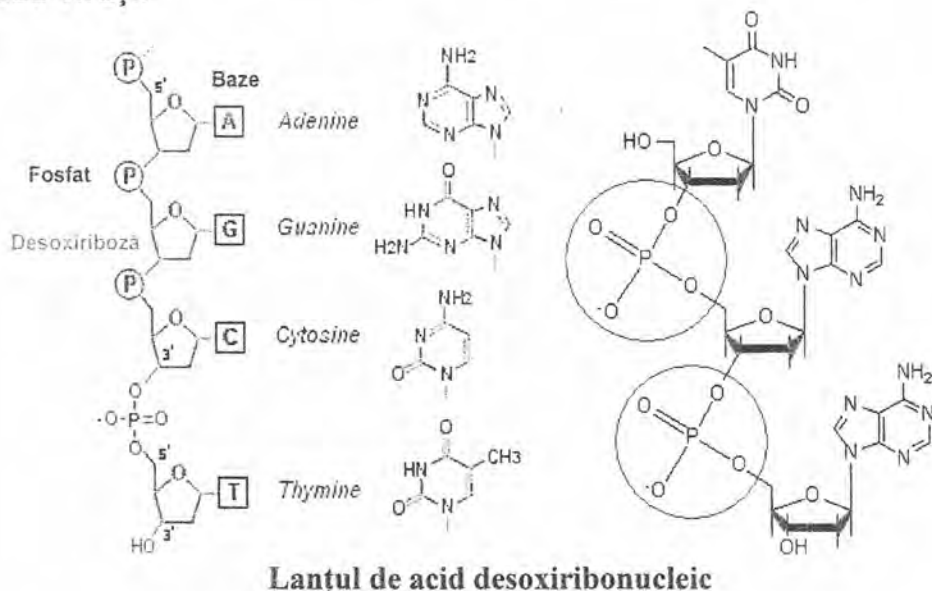
Încă de la sfârșitul veacului XIX chimia biologică a început să facă pași importanți începând cu identificarea moleculelor organice ce intră în alcătuirea ființelor vii. În acest sens merită să amintim că în 1869 Fr. Meicher a descoperit prezența în nucleul celulelor (din sperma de pește și din puroiul unor răni deschise) a moleculelor de **nucleoproteine** (pe care le-a numit nucleine) fără însă nici măcar să bănuiască ce imensă importanță au în economia organismelor vii. Structura acestor molecule a fost stabilită de abia în 1920 de chimistul Levene.

De la acesta știm că aceste mari molecule sunt constituite dintr-un lanț format din glucide pentozice (**desoxiriboză**) interconectate printr-un **fosfat** și că de fiecare glucid este atașată câte o bază azotată. Aceste baze aparțin unei tetrade formată din două baze purinice: **adenina** și **guanidina**, și două baze pirimidinice: **timina** și **citozina**.

Fosfații care unesc între ele glucidele se leagă cu un capăt de carbonul 5' al glucidului precedent și de carbonul 3' al glucidului următor. Acest fapt permite *orientarea* lanțului care va avea totdeauna un capăt 3' și altul 5'.

Fiecare cuplu bază glucid se numește **nucleotid**. De aceea acizii nucleici sunt lanțuri de nucleotizi reușiți de fosfați.

Trebuie să precizăm universalitatea acestor molecule care se găsesc în nucleul tuturor ființelor vii animale, plante, bacterii sau viruși.



Prin 1928 în urma unor laborioase experiențe cu două tulpini de bacterii (*Streptococcus pneumoniae*) începute în 1920 Fr. Griffith a demonstrat că se pot modifica proprietățile ereditare ale acestor microbi acționând asupra unor „misterioase” molecule chimice din structura lor, fără să poată preciza care însă sunt acestea. Nimeni nu se gândea atunci la acizii nucleici, căci toată comunitatea științifică era fascinată de proteine. Doar la Institutul Rokefeler din New York, Oswald Avery și colab. săi începând din 1944 pe baza unor cercetări considerate însă de unii drept neconcludente susțineau rolul acizilor nucleici în ereditate.

Menționez că prin 1949 prof. Litarcek - revenit în România de la Institutul Rokefeler din S.U.A. - susținea pentru prima oară la noi în țară în prelegerile sale de la spitalul Colentina din București că nucleoproteinele trebuie să fie suportul eredității.

De abia în 1952 în urma unor experiențe pe bacteriofag (un virus care agresează colibacilul - *Escheria colli*) făcute de A. Hershey și Marta Chase aceștia au demonstrat că indiscutabil *suportul biochimic al eredității este format de acizii nucleici*.

Cu această descoperire genetica a intrat într-o eră nouă.

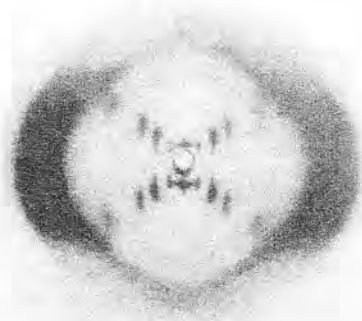
Odată făcută această preciziune, oamenii de știință au fost curioși să afle prin ce secret aceste molecule sunt capabile să asigure ereditatea. Mingea a fost aruncată în curtea fizicienilor și cristalografilor care au început să cerceteze cu metodele lor (mai ales prin difracția razelor X), forma și organizarea internă a moleculelor de acid desoxiribonucleic (ADN). O serie de fizicieni ca M. Willkins, J. Randall, R. Gosling, Linus Pauling ș.a., s-au angajat în cercetări laborioase.



Rosalind Franklin

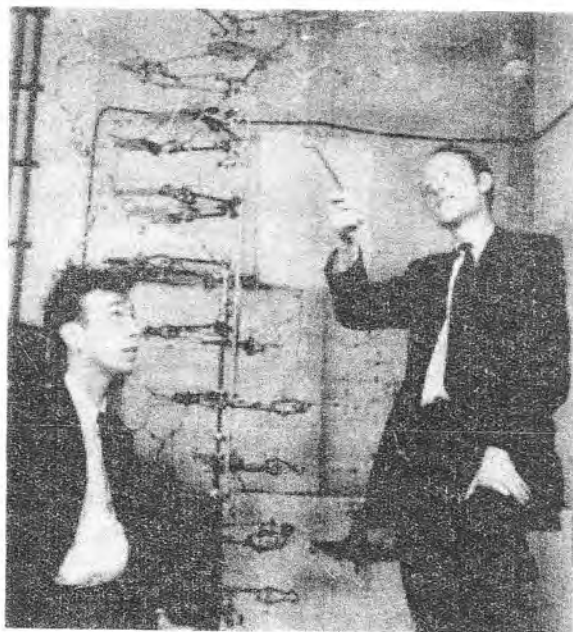
Una din contribuțiile cele mai importante le-a adus Rosalind Franklin (1920-1958) de la Kings College din Londra care printre altele a obținut și imaginile de difracție ce au fundamentat modelul helicoidal al moleculei de ADN. Din motive obscure a fost marginalizată, și cum a murit foarte tânără a fost foarte nedreptățită de „colegii” ei. I s-a spus „The Dark Lady of DNA” (Doamna din întuneric al ADN-ului) (Brenda Maddox). Fotografiile pe care le-a făcut cu privire la difracția razelor X prin moleculele de ADN și care i-au fost luate *fără*

permisiune au îngăduit lui Watson și Crick să realizeze modelul helicoidal al ADN-ului.



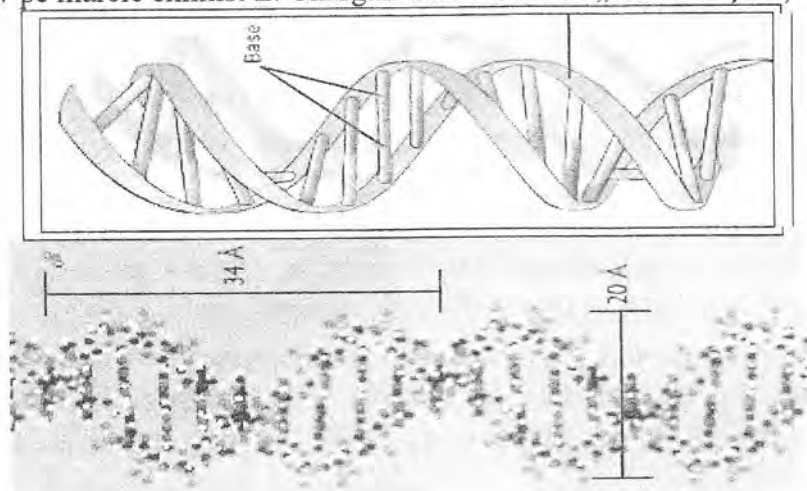
Una din fotografiile lui Rosalind Franklin

După minuțioase cercetări duse în anii 1950-1953 în fine a putut fi descifrată structura ADN-ului din nucleii tuturor celulelor și J. Watson (n. 1928) și Fr. Crick (1916-2004) au putut realiza modelul acestei molecule esențiale pentru viața pe planeta noastră (publicat prima oară în 1953) pentru care au luat împreună cu M. Wilkins premiul Nobel în 1962.



James Dewey Watson și Francis Harry Compton Crick
(sursa: www...)

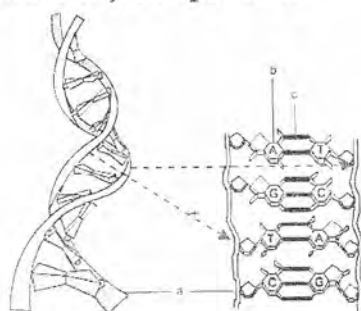
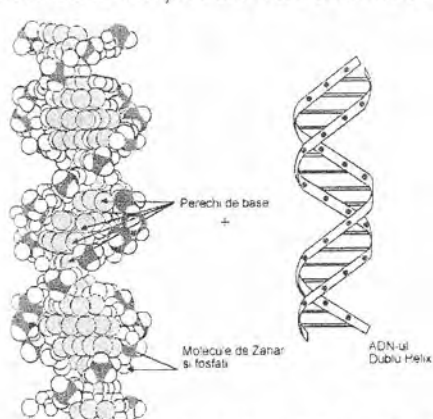
Watson și Crick erau fizicieni iar lipsa lor de cunoștințe chimice (cu care de altfel se lăudau) a impresionat, în cursul unei reuniuni științifice, negativ pe marele chimist E. Chargaff care i-a numit „clovni ai științei”.



Dubla spirală ADN

ADN-ul nuclear este o macromoleculă formată din **două lanțuri de nucleotide** paralele răsucite spre dreapta sub forma unei **spirale**. Fiecare lanț reprezintă structura primară a ADN-ului în timp ce spirala este structura ei secundară.

Am văzut că fiecare lanț nucleotidic are o **orientare** determinată de modul cum se leagă fosfații de moleculele de desoxiriboză așa că la un capăt al lanțului se găsește carbonul **5'** și la celălalt carbonul **3'**. În molecula de ADN unul din lanțuri este orientat de la **5'** la **3'** iar celălalt de la **3'** la **5'**. Cele două lanțuri sunt nu numai **complementare** ci și **antiparalele**.

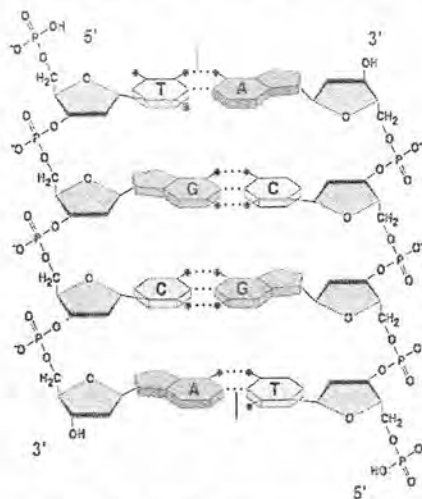


- a) Lanț de zahar și molecule de fosfat
b) Bazele: Adenina-Guanina-Citozina-Timina
c) Legături de hidrogen între bazele: Adenina-Guanina-Citozina-Timina

Reconstituiri spațiale ale dublei spirale ADN (sursa: www...)

Cele două lanțuri sunt legate între ele prin niște **punți**. Fiecare punte e formată de o bază azotată de pe un lanț cu baza azotată de pe lanțul celălalt situată în dreptul ei unite printr-o legătură de hidrogen.

Bazele azotate se leagă între ele potrivit unei **reguli fundamentale** „adenina se leagă totdeauna numai cu timina și guanidina numai cu citozina”. De aceea cele două lanțuri sunt stric complementare și se comportă ca o fotografie alb-negru și negativul ei negru-alb. Cum bazele azotate de pe un lanț realizează prin distribuția lor niște configurații, regăsim aceste configurații pe lanțul pereche sub o formă complementară dictată de regula de legare a bazelor azotate. Acest aspect este esențial pentru modul de funcționare al ADN-ului, așa cum vom vedea.



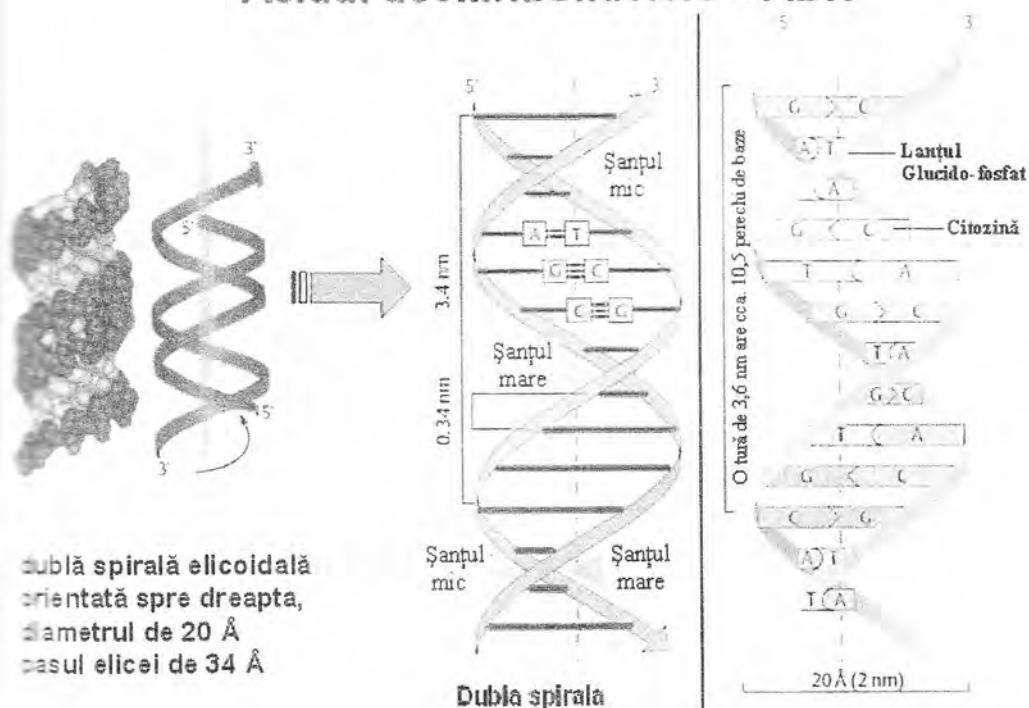
Punțile de H (sursa: [www...](#))

Trebuie să subliniem că bazele citozina și guanidina sunt legate prin trei punți de hidrogen (legături tari și stabile) iar adenina și timina sunt legate numai prin două punți de hidrogen (legături slabe).

S-a crezut că această surprinzătoare formă de dublă spirală este prezentă numai în materialul genetic nuclear. Recent însă s-a văzut că și în imensitatea cosmosului pot apare astfel de structuri sub forma unor nebuloase alcătuite dintr-o dublă spirală de astre. De asemenea fizicienii au pus în evidență că în anumite condiții microgrăunțele de praf se organizează

în interiorul plasmelor tot sub formă de spirale asemănătoare cu cele ale lui Crick și Watson.

Acidul deoxiribonucleic – ADN

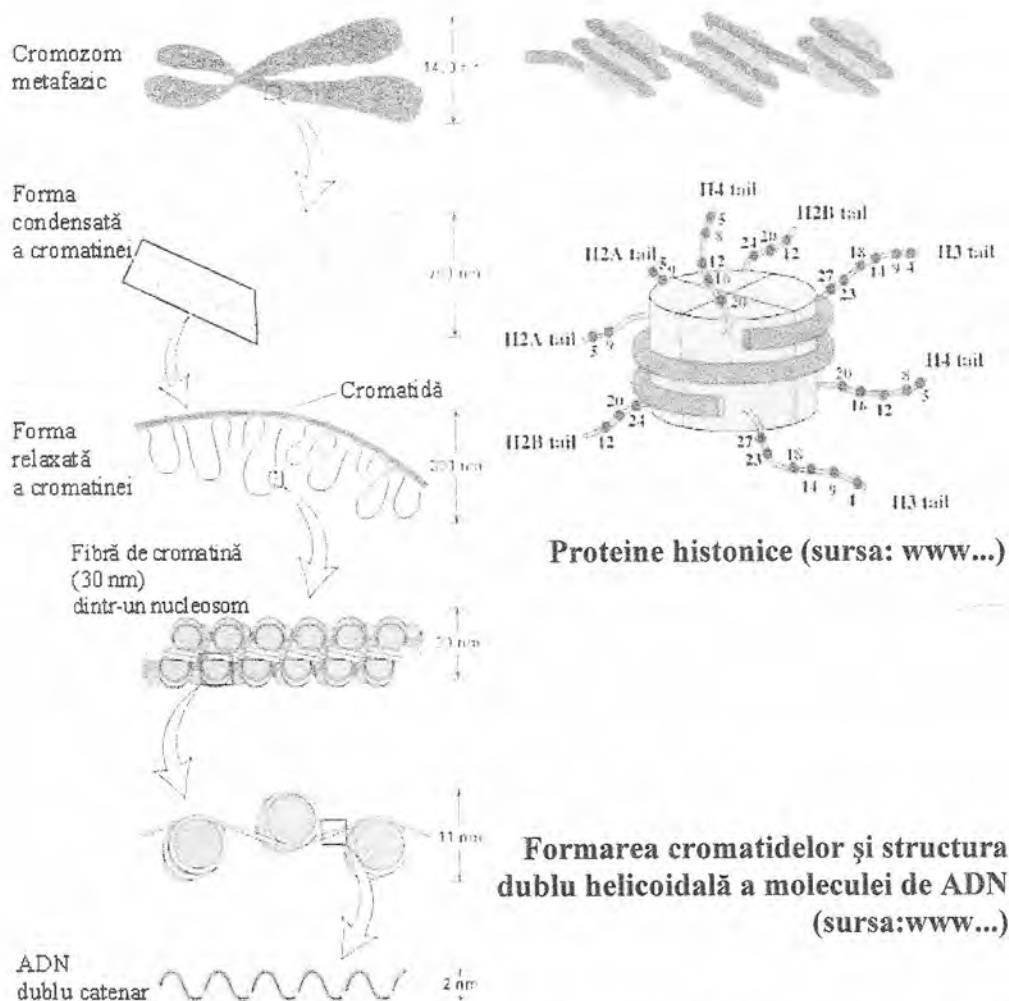


Structura moleculei de ADN (sursa: www....)

Cele două lanțuri se pot desface sub efectul încălzirii. Este ceea ce s-a numit **denaturarea** ADN-ului. Odată despărțite cele două lanțuri se pot resuda dacă molecula se răcește treptat realizând procesul de **renaturare**.

Dublă spirală formează un **filament** gros de 20Å sau 2 nanomicroni (2nm). Acest filament din loc în loc se înfășoară în jurul unor mosoare de 11nm numite **nucleozomi**.

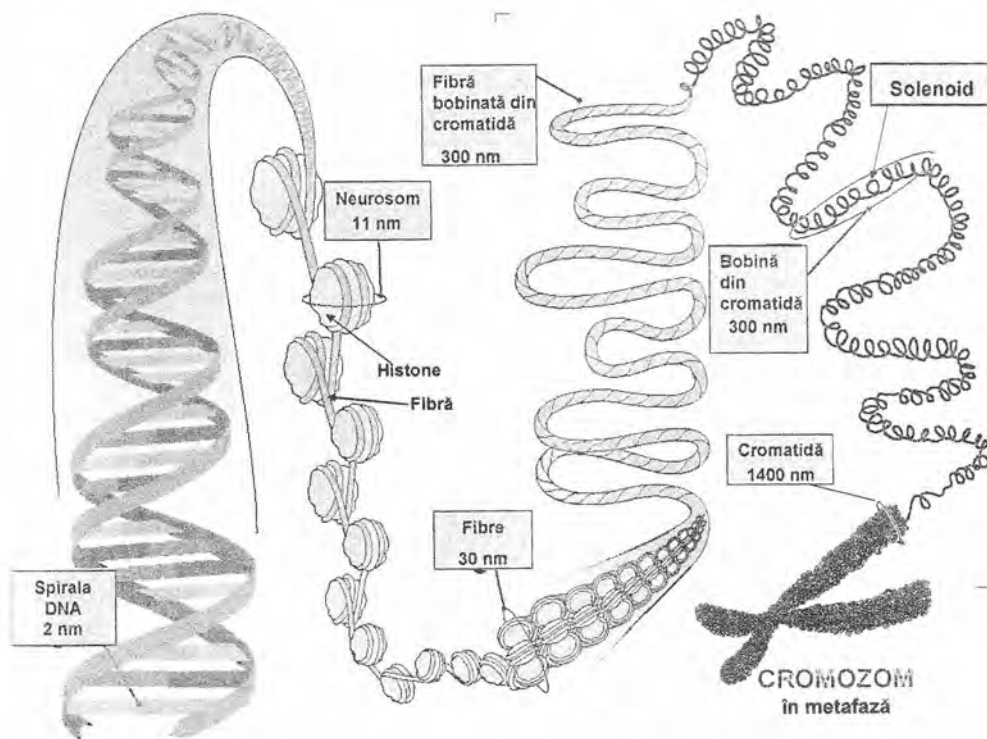
Acești nucleosomi au o structură identică la toate viețuitoarele. Conțin opt molecule de proteine. E vorba de niște **histone** care se prezintă sub formă de patru variante H2A, H2B, H3 și H4. În jurul fiecărui nucleozom se înfășoară un fragment din dubla spirală de ADN de o lungime de 126 de dublebaze. Distanța dintre nucleozomi variază între 20 și 100 de dublebaze. În funcție de specii dar și de țesuturi pe porțiunile dintre nucleozomi se atașează histone (de tip H₁ – bogate în lizine) și proteine non-histonice (Matthews și van Holde).



Filamentul de ADN cu nucleosomii formează o **fibră** perlată cu un diametru de 30nm. Această fibră la rândul ei se spiralează și formează un cordon **bobinat** (un solenoid) cu un diametru de 300nm. Solenoidul formează niște bucle care se atașează de o armătură filamentoasă formată din proteine non-histone. Armătura și buclele se îngrămădesc și formează **cromatidele** cromozomiale care au un diametru de 1400 nm.

Din cele de mai sus reiese clar că o cromatidă cromozomială, vizibilă cu microscopul optic, nu este decât o uriașă moleculă de ADN înghesuită prin spiralări și plicări la care se adaugă histonele din nucleosomi. Acest lucru s-a putut demonstra clar cu ajutorul electroforezei.

Ansamblul moleculelor înghesuite de ADN care realizează o lungime de circa **2 m** în fiecare celulă somatică umană are loc în nucleu care are în medie un diametru de 0,0006 mm și în cei 46 de cromozomi a căror lungime totală este de 220 microni. Luând în considerare că în corpul uman se găsesc 10^{13} celule rezultă că în corpul uman avem 2×10^{13} metri de ADN o lungime mai mică decât distanța de la soare la pământ care este de $1,5 \times 10^{11}$!!! (Griffiths și col.).

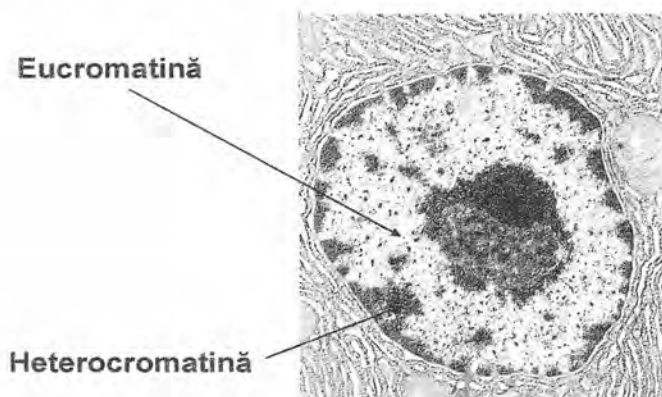


Nivelele de organizare a cromatidelor (de la ADN la cromozom)
(sursa: [www...](#))

În perioada de diviziune celulară fibrele de ADN, cu histonele din nucleosomi se înghesuie, devin mai groase și mai compacte. Acum cromatidele (și cromozomii) sunt colorabile și devin vizibile pe toată perioada de diviziune mitotică sau meiotică sub forma cromozomilor.

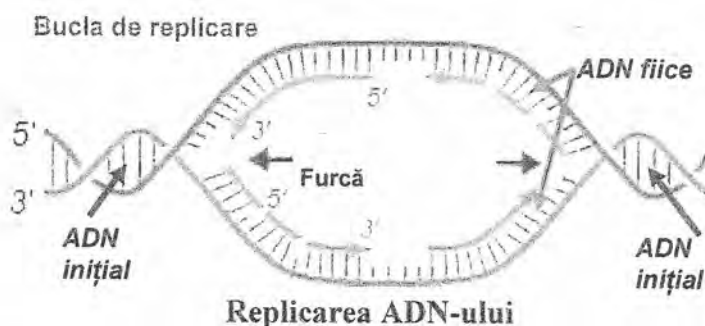
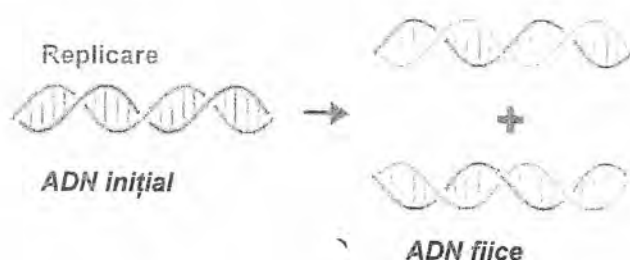
În primele faze ale diviziunii apar în lungul cromozomilor niște structuri perlate numite **cromomere** a căror rol și structură nu au fost elucidate.

În interfază pe molecula de ADN există zone condensate hipercrome care formează ceea ce s-a numit **heterocromatina nucleară**, vizibilă pe imaginile nucleului. Sunt zone nefuncționale în care ADN-ul este **condensat** și nu poate fi transcris. Un exemplu tipic este corpuscul lui Barr din nucleul celulelor aparținând exemplarelor feminine și care rezultă din condensarea unuia din cei doi cromozomi X care „zace” inactiv. Alte porțiuni sunt slab colorabile și formează **euromatina nucleară** ce conține zone funcționale ale ADN-ului care pot fi transcrise. La acest nivel ADN-ul este **relaxat**.



Nucleu celular cu hetero și eucromatină

Una din proprietățile cele mai de seamă ale moleculei de ADN este aceea de a se **replica**. Această proprietate definește funcția **autocatalitică** a ADN-ului. Grație ei în profaza diviziunii celulare spirala de ADN *se dublează* și apare cromatida soră realizându-se cum am văzut cromozomul. Această dublare constă în construcția, cu ajutorul enzimelor din nucleu, a unei *copii identice* a ADN-ului existent.

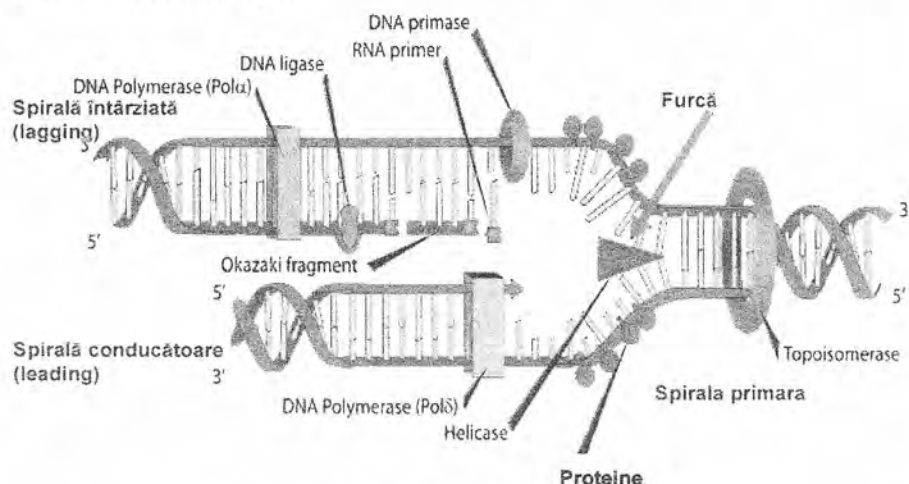


Pentru aceasta, inițial, cele două lanțuri se **dezrăsucesc** sub acțiunea unei enzime (*helicaza*) și se **separă** ca cele două porțiuni ale unui fermoar grație unor *enzime* printre care o *topoizomerază*. Nu se cunosc bine procesele care duc la declanșarea segregării celor două lanțuri. Inițierea replicării este realizată printr-un fragment (o mică secvență de circa 30 de baze) de ARN numită **ARN primer** sintetizată sub acțiunea unei primaze. Mai târziu în cursul replicării primerul este înlocuit cu o secvență ADN. Primerul se mai numește **amorsă genetică**. Separarea poate începe în unul sau mai multe locuri de pe lungimea moleculei de ADN (numite *origini*) la nivelul cărora ADN-ul capătă aspectul unor bulbi sau bucle. De aici separația se extinde în ambele sensuri fiind dirijată de o serie de enzime printre care girazele (care sunt niște *topoisomerase* ce împiedică apariția de răsuciri și hiperrăsuciri ale filamentelor) până ce se obțin două lanțuri independente în lungul cărora stau înșirate bazele azotate cu extremitățile libere. Locul unde se separă cele două lanțuri se numește din cauza aspectului său **furcă de replicare** la nivelul căreia există o intensă activitate enzimatică. Evident că totul implică un consum de energie care este asigurat

de mitocondrii și de sistemul ATP. În cursul acestei replicări structura lineară a lanțurilor se păstrează și se copiază (așa cum a fost demonstrat de Meselson și Stahl) de aceea este numita semiconservatoare.

În lichidul nuclear plutesc molecule libere de nucleotizi formate din câte o bază azotată ancorată de câte o desoxiriboză. Acestea sunt atrase de extremitățile libere ale bazelor de pe lanțurile separate, și se fixează prin legături de hidrogen pe ele potrivit regulii generale: adenina cu timina (și vice versa) și guanindina cu citozina (și vice versa), grație unor enzime speciale (*polimeraze*).

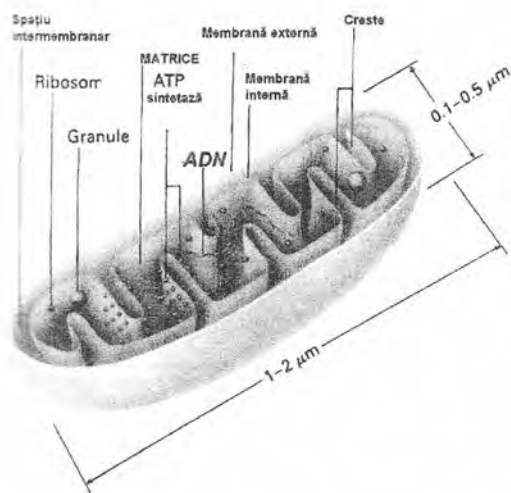
Fiecare din cele două lanțuri ale spiralei are un mod diferit de a reconstrui spiralele fiice. Pe unul din lanțuri construcția spiralei se face printr-un proces continuu. Pe cealaltă construcția se face prin fragmente succesive (fragmentele Okazaki) care apoi sunt sudate între ele cu ajutorul unor enzime numite *liga*.



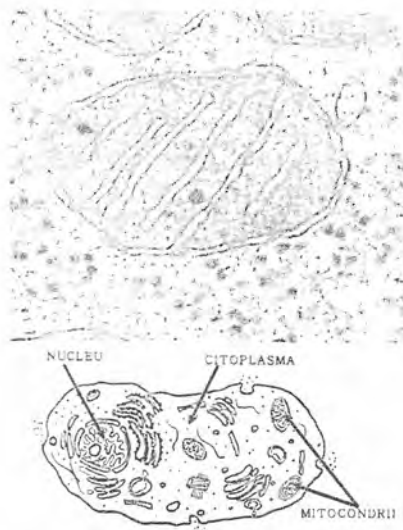
Replicarea ADN-ului

Spiralele de ADN nou formate se înfășoară ulterior în jurul unor neurosomi neoformați. De asemenea în lungul lor se așează moleculke de proteine non-histonice.

Una din constatările revoluționare din cursul pasionantei istorii a geneticei a fost descoperirea **ADN-ului mitocodrial**. Se știe că mitocondriile sunt organele celulare care funcționează ca niște centrale energetice.

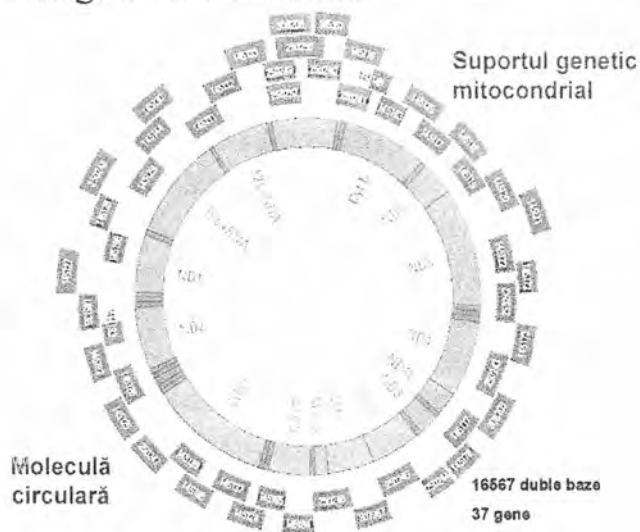


Mitocondrie



Celulă cu mitocondrii

Originea lor este obscură. Se pare că este vorba de niște microorganisme care parazitau formele ancestrale de Eucariote și care s-au adaptat devenind părți constitutive ale tuturor celulelor animalelor. Ele au propriul lor material genetic reprezentat de niște molecule circulare de ADN cu o structură similară cu ADN-ul nuclear. Acest ADN nu este implicat în diviziunea celulară ci are propriul său ritm de multiplicare care este impus de necesitățile energetice ale celulelor.



ADN mitochondrial (mtADN)

Replicarea ADN-ului mitocondrial se face la fel ca aceea a ADN-ului nuclear numai că în loc să fie vorba de un filament liniar este vorba de unul circular care generează alte două filamente circulare.

Caracteristici	Genom nuclear	Genom mitocondrial
Dimensiunea	3000 Mb	16,6 kb
Număr de molecule diferite de ADN	23, la femeie (XX)24, în celulele bărbatului (XY), toate liniare	o moleculă circulară de ADN
Număr total de molecule de ADN per celulă	23 în celulele haploide46 în celulele diploide	câteva mii
Proteine asociate	câteva clase de histone și numeroase clase de nonhistone	în cea mai mare parte neasociat cu proteine
Număr de gene	30 000 – 40 000	37
Densitate genică	1/30 - 1/60 kb	1/0,45 kb
ADN repetitiv	o mare fracție de ADN repetitiv	foarte puțin ADN repetitiv
Transcripția	cea mai mare parte a genelor sunt transcrise individual	transcripție continuă a mai multor gene
Introni	prezenți în majoritatea genelor	absenți
Procent de ADN codificator	2 – 3 %	aproximativ 93 %
Recombinarea	cel puțin o dată la fiecare set de cromozomi omologi în cursul meiozei	nu există
Pattern de ereditate	Mendelian – pentru genele X – lincate și din autozomi, patern – pentru genele din cromozomul Y	exclusiv matern

Comparație între genomul nuclear și cel cromozomial la om (după Ene și col.)

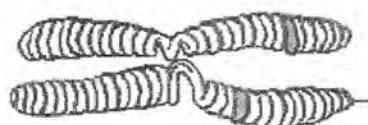
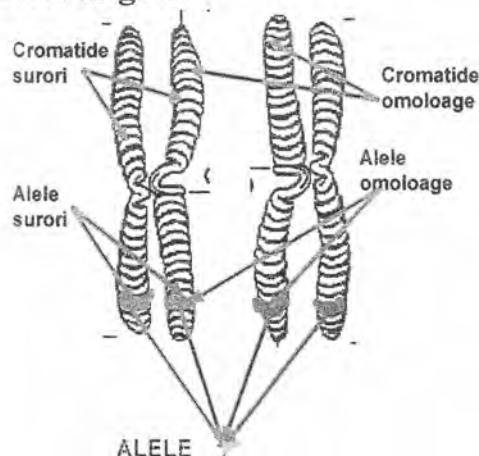
Am văzut că Mendel a precizat că transmisia fiecărui caracter ereditar se face independent. Aceasta înseamnă că pe structurile ce transmit aceste caractere fiecare din ele are ca suport un loc special. De asemenea am văzut că Morgan folosind analiza statistică a experiențelor de crossing-over, a precizat locul răspunzător pentru foarte multe caractere ereditare de pe cromozomi realizând primele hărți cromozomiale.

Odată cu descoperirea faptului că o cromatidă cromozomială este o moleculă de ADN, a devenit clar că fiecare caracter ereditar este determinat de un anume loc de pe spirala de ADN. Locurile acestea poartă numele de **gene**. Fiecare genă ocupă **un loc** precis pe cromatide (pe dubla spirală de ADN) și **două locuri** identice simetrice pe cele două cromatide surori din cromozomi în perioada de diviziune.

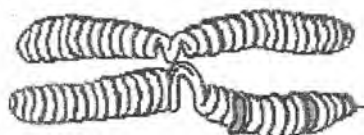
Un anumit caracter ereditar are în interfază câte un suport punctual pe una din cele două **cromatide omoloage** (una paternă și una maternă). În perioade de diviziune (în profază și telofază) datorită replicării ADN-ului și formării cromozomilor din două **cromatide surori** identice au un caracter ereditar și deci fiecare genă are patru localizări punctuale pe o pereche de **cromozomi omologi**.

Nu trebuie confundate **cromatidele surori** care fac parte din același cromozom, cu **cromatidele omoloage** care aparțin la doi cromozomi diferiți ce formează însă o pereche determinată.

În interfază gena de pe o cromatidă are o **genă omoloagă** pe cromatida pereche. În perioada de diviziune cele două gene omoloage capătă fiecare câte o **copie**. Toate aceste gene sunt situate în aceeași poziție (pe același loc) pe cromatidele respective din pereche de cromozomi. Genele copii sunt identice cu originalele. În schimb cele omoloage pot fi diferite prezentând anumite variante. Variantele unei gene sunt numite **alele**. Când alele omoloage de pe perechea de cromozomi sunt identice (adică exprimă o aceeași variantă fenotipică a caracterului ereditar respectiv) alelele sunt **homozigote** în timp ce dacă nu sunt identice (determină variante diferite) alelele sunt **heterozigote**.



Gene în poziția "trans"

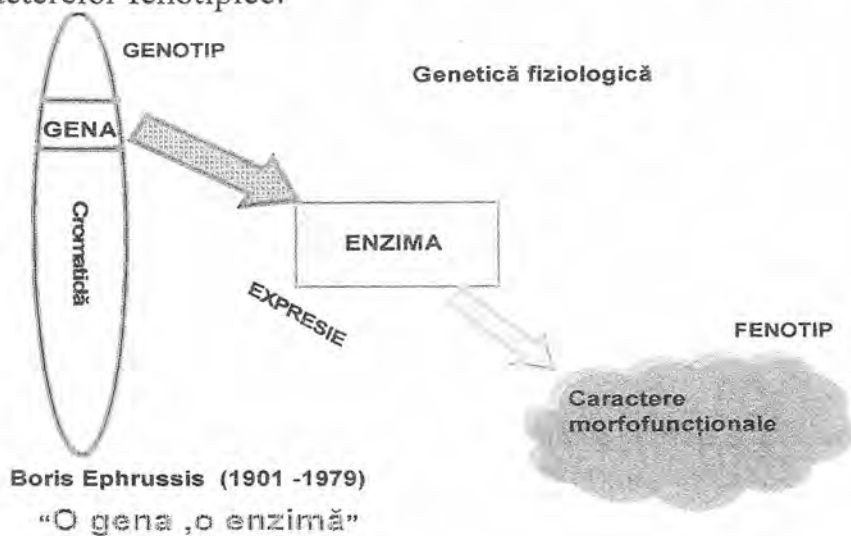


Gene în poziția "cis"

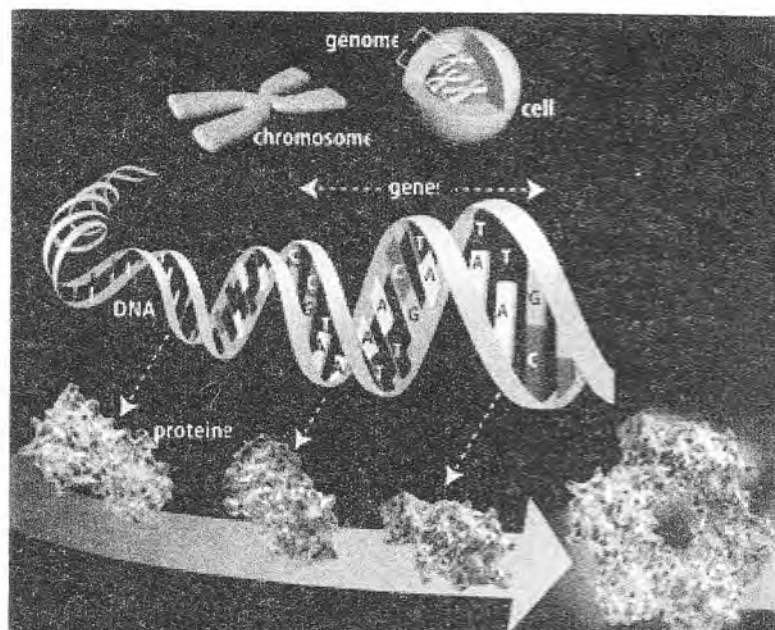
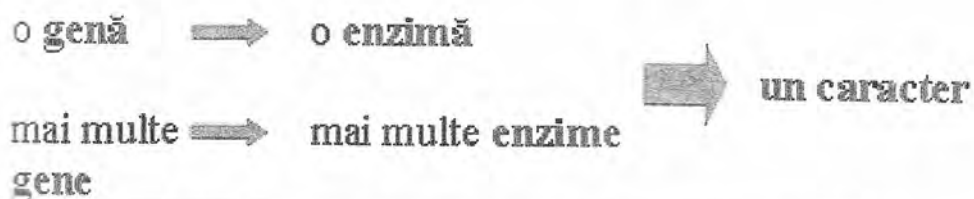
Când două gene *diferite* se găsesc pe același braț al unui cromozom (pe aceeași moleculă de ADN) se zice că sunt în poziția **cis** în timp ce dacă una se află pe un braț iar cealaltă pe alt braț (pe cele două molecule surori) sunt în poziția **trans**.

La începutul anilor '50 era clar pentru toată lumea că orice caracter fie el somatic (de ex. culoarea ochilor, tipul constituțional, împlântarea dinților, etc.). Psihologic (de ex. aptitudini profesionale, trăsături de personalitate, nivel cognitiv etc.) sau patologic (de ex. coreea cronică, hemofilia, unele depresii etc.) este determinat de un fragment anume din molecula de ADN nuclear dar modul cum se face această determinare era obscur. Trecerea de la genotip la fenotip, numită **exprimarea genei**, era un mister deși se știa că presupune o cascadă de evenimente biochimice moleculare.

Biologii au putut constata că aspectele morfologice și funcționale ale organismelor vii depind de structura și funcționarea celulelor. De asemenea au precizat că procesele de construcție, diferențiere și dezvoltare a celulelor, ca și funcționarea lor sunt asigurate de niște molecule de **proteine** specifice numite **enzime** (de la *ενζυμων* = „în levure”) fiecare din ele având o acțiune proprie pe câte un substrat determinat. Între molecula de enzimă și cea a substratului pe care acționează trebuie să existe o compatibilitate geometrică astfel ca cele două molecule să se recunoască și să se reunească (modelul „broasca și cheia” a lui E. Fischer - 1894). Acțiunea enzimelor este cea de a cataliza unele reacții chimice **specifice** responsabile de realizarea caracterelor fenotipice.



De aici rezultă principiul fundamental al exprimării fenotipului:



Dogma fundamentală: „o genă $\rightarrow$ o proteină” (sursa: www...)

În primul caz avem o determinare printr-o genă unică și transmisia urmează legile lui Mendel în timp ce în al doilea caz e vorba de o determinare poligenică ce numai urmează legile lui Mendel.

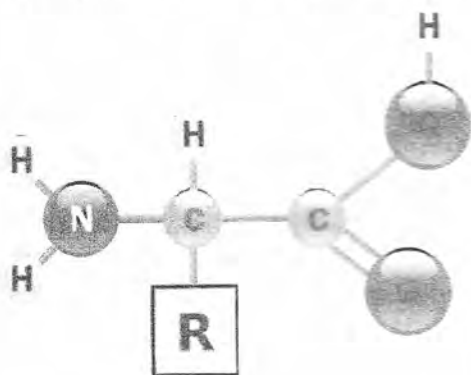
Menționăm că în cazul genelor de pe cromozomii sexuali chiar dacă e vorba de o determinare monogenică legile lui Mendel nu sunt respectate.

În capitolul următor vom vedea mecanismele prin care se realizează trecerea de la genotip la fenotip.

4. Genetică cibernetică

Am văzut că genele (care sunt segmente de ADN) își exercită influențele lor prin intermediul enzimelor care sunt niște proteine formate din aminoacizi.

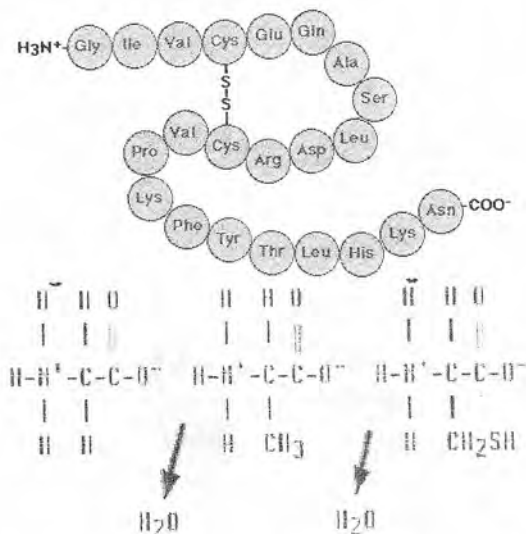
Aminoacizii care sunt pietrele de construcție ale proteinelor sunt niște molecule organice relativ simple formate din atomi de *carbon* (C), *oxigen* (O), *hidrogen* (H) și *azot* (N) care au o structură tip reprezentată în figura alăturată.



Elementul **R (radicalul)** este o structură variabilă de la aminoacid la aminoacid. Ea conferă fiecărui aminoacid specificitatea lui.

În substanța vie a tuturor ființelor de pe planeta noastră (viriși, bacterii, fungi, plante, animale) există numai 20 de aminoacizi. Toate proteinele simple sau complexe sunt formate din combinații ale acestor 20 de aminoacizi.

La baza tuturor proteinelor stă un lanț de aminoacizi, numit **lanț polipeptidic** a cărui specificitate este dată de combinația liniară de aminoacizi, (tipuri și ordonare). Este ceea ce s-a numit **structura primară**.

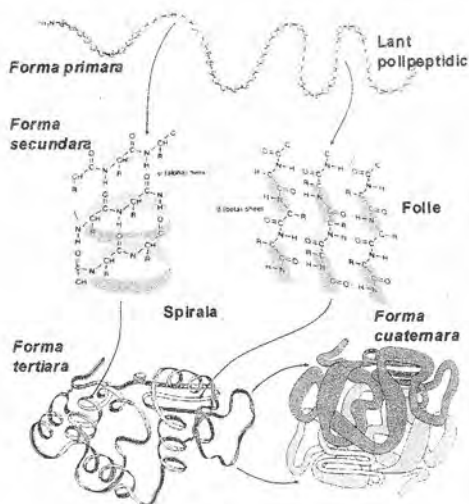


Structura primară - lanț polipeptidic

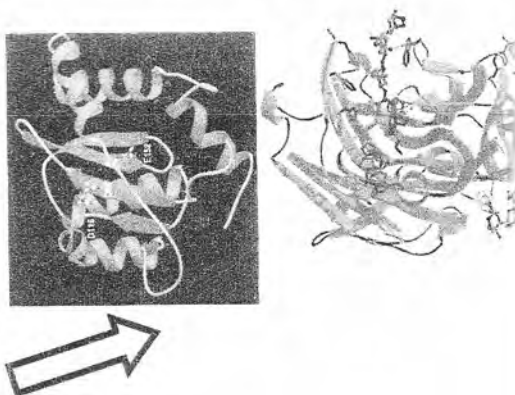
Legătura dintre aminoacizi se face între oxigenul liber al unuia și hidrogenul celuilalt cu pierderea unei molecule de apă.

Trebuie subliniat că proteinele nu rămân totdeauna sub forma unor simple lanțuri. Acestea se îndoaie și se răsucesc realizând forme spațiale complexe de două tipuri **folii** (în care meandrele lanțului se mențin într-un plan) și **spirale** ambele definind organizarea secundară.

Într-o formă de organizare mai complexă (**terțiară**) apar aranjamente spațiale specifice de folii și de spirale care se împletesc în forme complexe, un fel de ghemuri prolixе.



Forme cuaternare Exemple de enzime



Aceste forme terțiare se plicaturează și ele și formează structuri spațiale și mai complexe ce definesc formele cuaternare.

Unele proteine au o formă fibroasă dezlănată însă cele mai multe au forme globulare. În cazul enzimelor moleculele au un fel de mic buzunar în care se plasează substratul asupra căruia trebuie să acționeze.

Menționăm că organizarea spațială a proteinelor este în mare parte determinată de organizarea lor primară.

Formarea lanțului proteic dar și diferitele organizări spațiale ale moleculelor de proteine sunt determinate de ADN-ul nuclear.

Pentru ca ADN-ul să poată dicta alcătuirea unui lanț polipeptidic molecula de ADN trebuie să aibă o organizare lingvistică a bazelor sale.

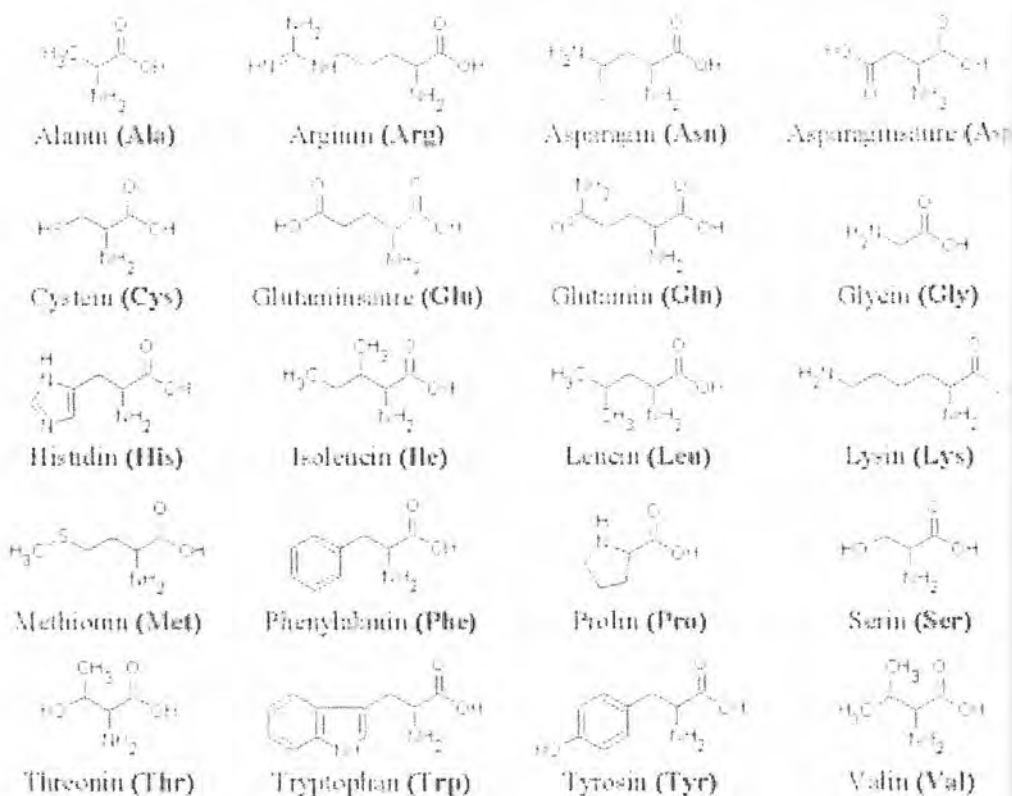
Molecula de ADN nu își are dispuse bazele azotate la întâmplare. Ordinea lor este planificată și funcționează ca un text scris cu un **alfabet cu patru litere** (cele patru baze azotate).

Se știe că orice limbă pentru a fi scrisă are un alfabet. Majoritatea limbilor folosesc alfabete fonemice și dispun de câte un semn (o literă) pentru fiecare sunet (fonem). Sunt însă alfabete mai simple care dispun de un număr mai redus de litere cu care se poate însă scrie orice text. Astfel alfabetul Morse dispune de trei semne (punct, linie și pauză) iar alfabetele utilizate în informatică dispun numai de două semne (0,1). Limbajul genetic dispune de patru semne sau litere care la nivelul ADN-ului sunt bazele azotate.

Cu ajutorul acestui alfabet fiecare aminoacid capătă o denumire, o etichetă de recunoaștere.

Denumirile date aminoacizilor cu ajutorul celor patru baze: adenina (A), guanidina (G), timina (T) și citozina (C) definesc **codul genetic**. Ele formează dicționarul de „cuvinte” cu care operează mașina genetică când realizează sinteza proteinelor. Procesul acesta de sinteză a proteinelor constituie funcția **heterocatalitică** a nucleoproteinelor. Amintim că cea autocatalitică se referă la replicarea moleculelor de ADN.

Cei douăzeci de aminoacizi ce constituie proteinele sunt:

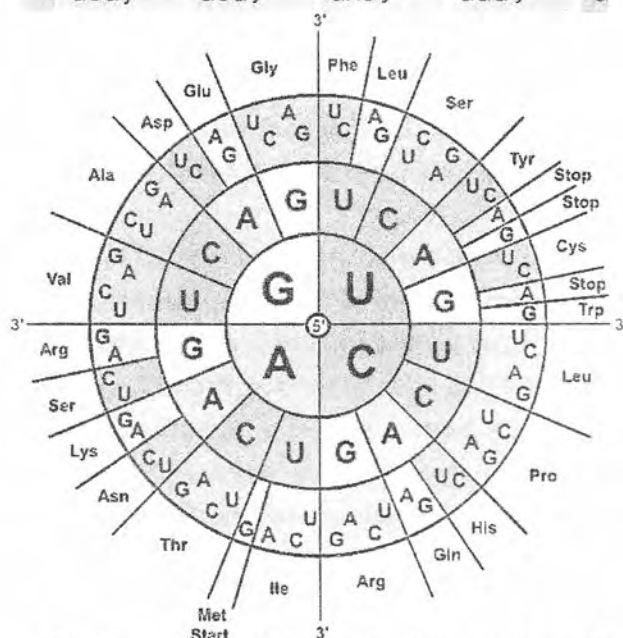


În 1954 marele matematician G. Gamow exclusiv printr-un raționament matematic a stabilit că în codul genetic fiecare aminoacid trebuie să fie desemnat de un anume grupaj de **trei baze** anumite (o tripletă) care reprezintă numele aminoacidului respectiv scris cu alfabetul genetic. Mai târziu aceste triplete au fost numite **codoni**. De abia 7 ani mai târziu J. Heinrich Mathaei și Marshall Warren Nieremberg au putut stabili codul genetic. Cei doi au fost atât de entuziaști încât au notat cu precizie momentul când acest cod a fost identificat (27 mai 1961, ora 3 dimineața în cadrul experimentului poly U). S-a putut constata că în cadrul codului genetic fiecare aminoacid nu are numai un singur nume (un singur codon) ci **2-4 codoni** fiecare denumind același aminoacid.

Mai jos sunt redată două prezentări ale codului genetic pentru cei 20 de aminoacizi. Menționez că în loc de timină se

află altă bază numită uracil (U) deoarece tabele se referă la codul genetic de pe ARN pe care-l vom prezenta mai departe și în cadrul căruia timina este înlocuită cu uracilul.

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
	UUC } Leu	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G



Algoritmul codului genetic (sursa: www...)

Descoperirea codului genetic a fost una din cele mai mari realizări ale geneticei moleculare.

Acest cod – cum am mai spus – este **universal** pentru toate ființele vii de pe planeta noastră și este utilizat de peste 3

miliarde de ani. Este un cod **degenerat** căci are mai multe denumiri (sinonime) pentru același aminoacid. Codoni cu un număr mai mare sau mai mic de baze decât trei nu există iar între codoni, și apoi între gene nu există demarcații (echivalentul unor spații de despărțire, virgule sau puncte așa cum erau unele scrieri din antichitate care erau continue fără separarea cuvintelor sau propozițiilor). De asemenea nu se produc acoperiri între codonii vecini astfel ca o bază să aparțină la doi codoni.

Orice secvență de codoni sau mai exact de triolette de baze se numește **cadru de lectură** (*reading frame*).

Fiecare cadru de lectură poate fi citit în șase modalități diferite, trei pe un filament al spiralei și trei pe celălalt filament al spiralei. Astfel secvența

AGC CGT GAC

poate fi citită AGC CGT GAC sau AG CCG TGA C sau A GCC GTG AC.

Problema care se pune este cum poate molecula de ADN care nu părăsește nucleul în timpul activității sale genetice să asigure sinteza proteinelor din citoplasma celulară? Pentru aceasta ADN-ul trimite un fel de „e-mail” cu datele necesare care părăsește nucleul și gestionează sinteza proteinei respective în citoplasmă.

Acest e-mail are ca substrat o altă clasă de molecule nucleoproteice, anume **acizii ribonucleici (ARN)**. Ei sunt formați numai dintr-un **singur lanț**. Acest lanț este alcătuit dintr-un filament format din molecule **de riboză** (nu de desoxiriboză) legate între ele tot prin fosfați. Pe acestea sunt fixate bazele azotate numai că în loc de timină se găsește **uracilul**. Aceste baze au o extremitate liberă căci numai există punțile din ADN. Moleculele de ARN sunt mult mai scurte decât moleculele de ADN. Au un număr de 200-4000 de nucleotide.

Sunt molecule care printre altele au și o acțiune enzimatică (ribozime). După Walter Gilbert ar fi cele mai vechi macromolecule de pe planeta noastră (1986) idee centrală în cadrul teoriei „ARN World” care susține printre altele că viața a început prin sinteza de ARN.

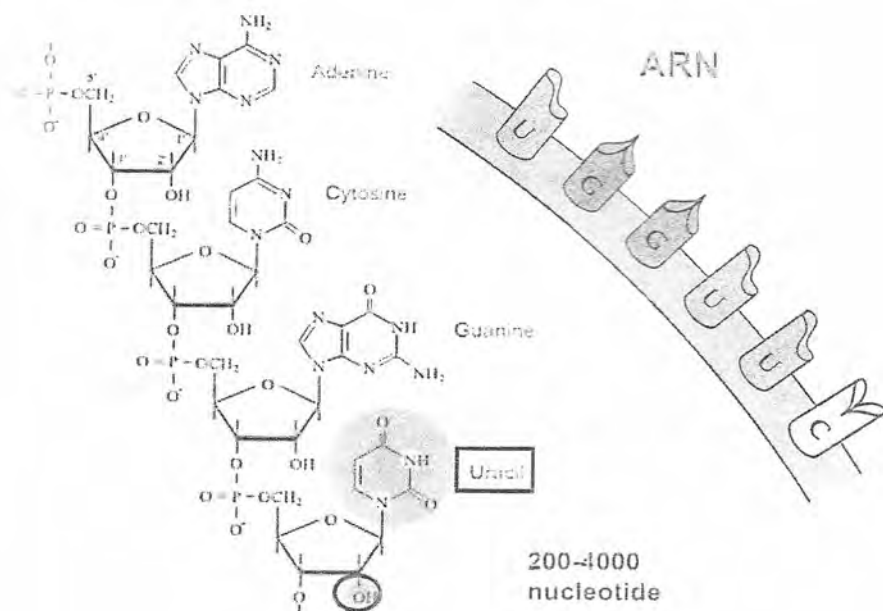
Moleculele de ARN implicate în sinteza proteinelor se găsesc în celule sub trei forme:

1. ARNm sau mesager;

2. ARNt sau de transport;
3. ARNr ribosomal care reprezintă 80% din tot ARN-ul celular.

Dintre acestea ARNt și ARNr se găsesc în citoplasma celulelor în timp ce ARNm se găsește în nucleu de unde migrează și își exercită funcțiile tot în citoplasmă. Ele sunt variantele funcționale ale ARN-ului.

ARNm(mesager) se prezintă sub forma de șiruri de nucleotide legate prin fosfați.

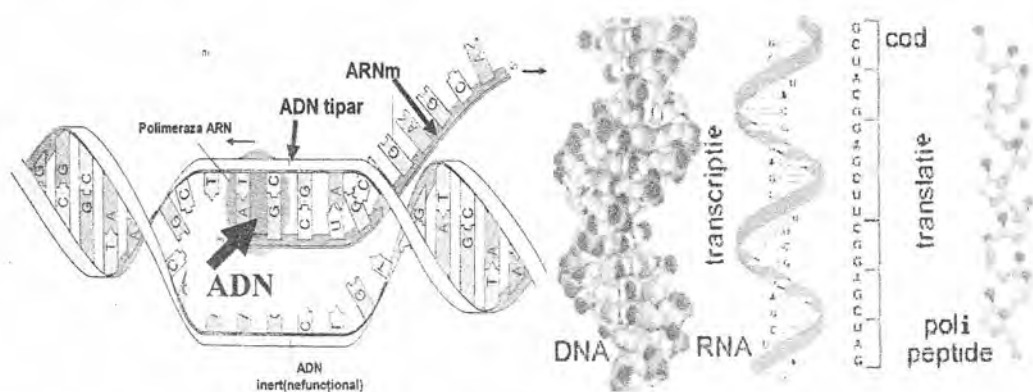


ARNm (mesager)

Moleculele de ARNm sunt construite în nucleu când o genă a ADN-ului este activată. Procesul începe prin **clivarea** ADN-ului în dreptul acestei gene realizată prin intervenția unei polimeraze ARN care găsește o secvență de baze a genei respective numită **promotoriu**. Unul din lanțurile spiralei rămâne inactiv, iar celălalt funcționează ca o **matrice**. Pe el polimeraza ARN fixează pe bazele existente nucleotidele ce plutesc în lichidul nuclear urmând regula: pe citozină se fixează guanidina,

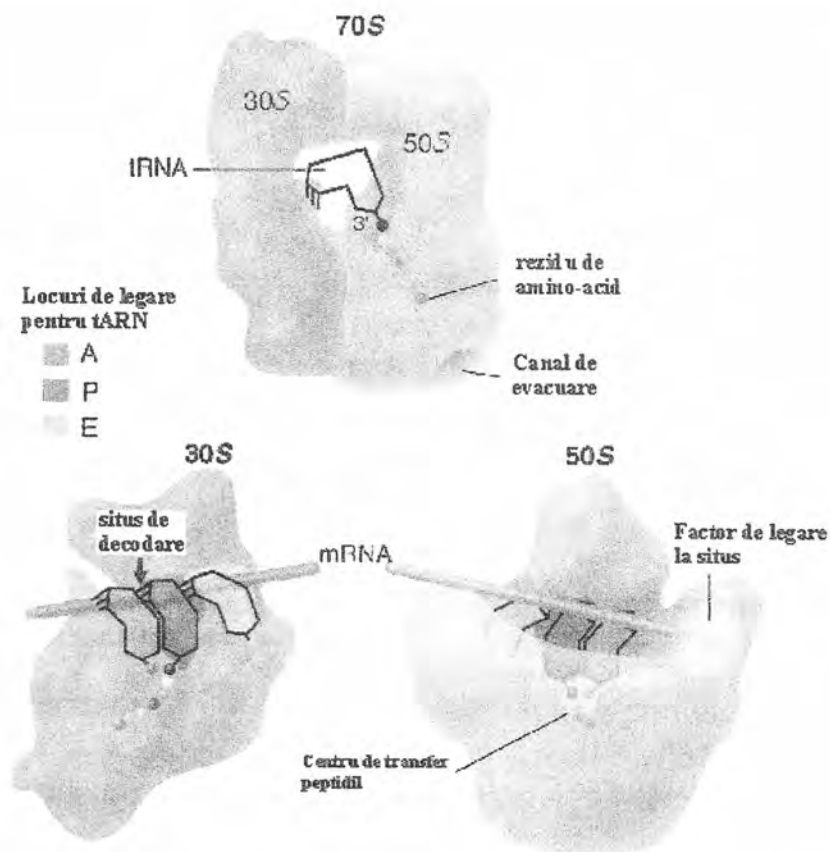
pe guanidină se fixează citozina, pe timină se fixează adenina iar pe adenină se fixează uracilul în loc de timină. Rezultă o copie negativă a fragmentului de lanț de ADN activat. Acest proces în care ADN-ul operează ca un tipar se numește **transcripție**.

De la nivelul promotoriului construcția ARN-ului se face în direcția 5'-3' proces cunoscut sub numele de **elongație**. În timpul elongației polimeraza se deplasează în lungul lanțului ADN pricinuind clivări succesive de câte 17 duble baze și fixări de nucleotide. Nucleotidele fixate se leagă apoi între ele și se desprind de pe lanțul ADN (care se resudează cu perechea lui) formând lănișorul de ARNm. Energia necesară este obținută prin ATP și GTP. Procesul se oprește când polimeraza ajunge la o secvență de pe ADN care îi semnalizează sfârșitul. În general semnalizarea sfârșitului este dată de secvențe de baze ce cuprind cuplul C-G, cuplu care este foarte greu de scindat de către polimeraze.



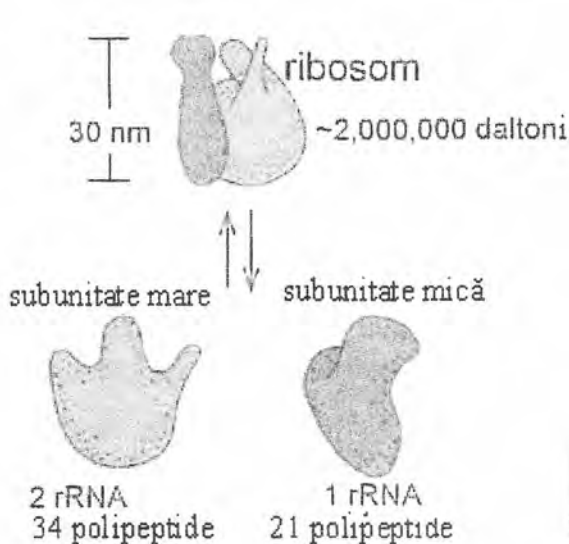
Procesul de transcripție (sursa: www...)

Această moleculă de ARNm prin transcripție a preluat în structura ei codonii complementari (din codul genetic) *al genei activate* din ADN-ul tipar. Molecula părăsește nucleul trecând prin porii membranei nucleare, pătrunde în citoplasmă și se fixează pe un sit special de pe un **ribosom**.



Ribosomi (sursa: [www...](#))

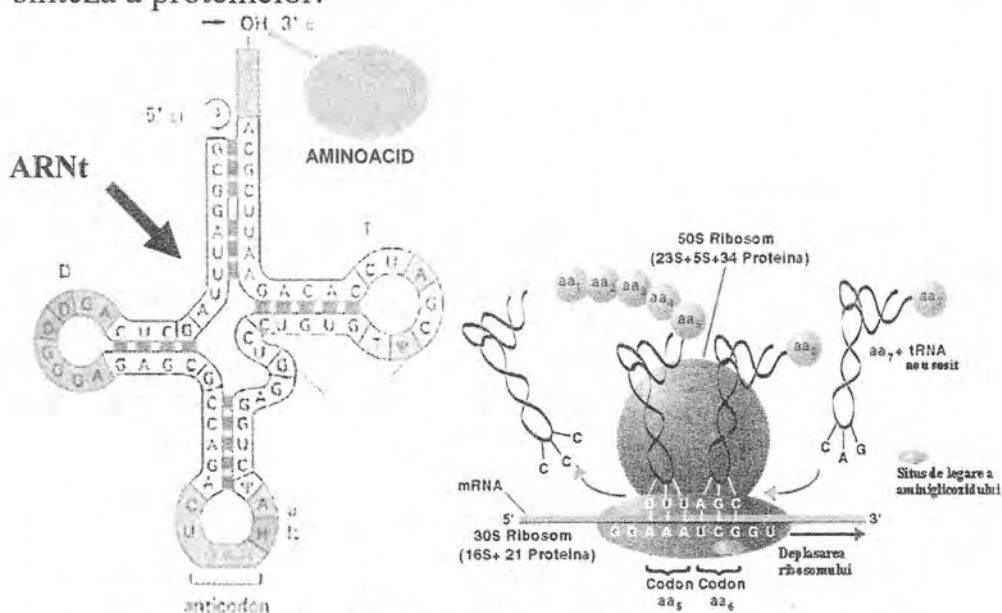
Ribosomii sunt niște corpusculi globulari de cca. 20 nm diametru dispersați în citoplasma care au fost descoperiți de G.E. Palade în 1955 (care i-a numit microsomi). Ei au două componente una mare și una mică și 80% din compoziția lor este formată din ARN ribosomal (ARN r). Acești ribosomi sunt o foarte complicată mașină moleculară. Prin enzimele lor, situate dominant în porțiunea lor mare, fixează pe ARNm aminoacizii (ce plutesc prin citoplasmă) potrivit codului genetic. Procesul acesta are loc într-o mică adâncitură sau invaginare de pe suprafața ribosomului unde se află porțiunea lui activă.



Structura ribosomilor
(sursa: www....)

George Emil Palade (n. 1912).
Premiul Nobel 1974.

Problema este destul de complicată căci aminoacizii nu se fixează direct pe ARNm ci cu ajutorul unor „vagonete” sau unor „adaptatori” reprezentați de molecule de ARNt (transportor). Aceste molecule sunt componente generale ale „mașinii” de sinteză a proteinelor.

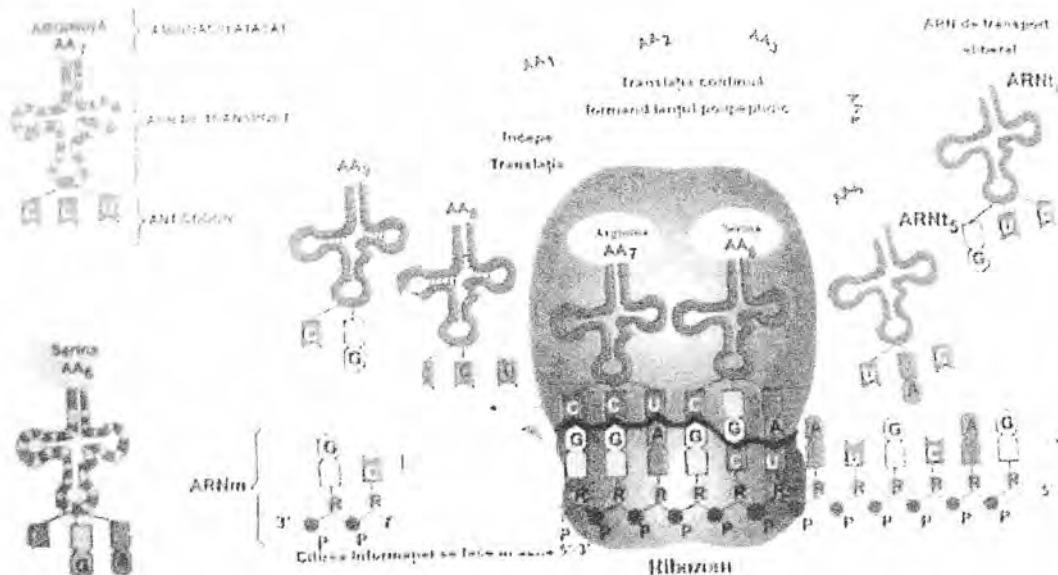


Ribosom angajat în sinteza unui polipeptid (sursa: www...)

ARNt are o formă de cruce ca cea din figura alăturată. El captează un aminoacid pe care-l recunoaște și îl fixează cu ajutorul unei enzime (aminoacil-ARNt-sintetază). Moleculele de ARNt au doi poli, unul pentru fixarea aminoacidului și unul pentru a se fix pe ARNm. Fiecare transportor nu poate fixa la polul respectiv (unde se află o grupare OH) decât un anumit tip de aminoacid. Acest ARNt are la polul celălalt un grupaj de trei baze, un fel de codon care este „numele” sau indicele de recunoaștere al aminoacidului pe care-l transportă și care poartă numele de **anticodon**. Acest complex „ARNt + aminoacid” este atras de ribozomi unde întâlnește ARNm. Dacă anticodonul găsește un codon corespunzător se așează pe ARNm.

Transportorii se așează în lungul ARNm în pozițiile dictate de genă ge. Acest proces presupune o lectură a ARNm și o fixare a ARNt pe ARNm care se face din aproape în aproape prin complicate operații ciclice și prin deplasarea ribosomului în lungul ARNm pe direcția 5'- 3' cu consum de energie dată de GTP; Aminoacizii de pe transportorii respectivi se leagă apoi între ei și formează **lanțul polipeptidic** comandat care se desprinde de ribosom și devine o moleculă proteică sintetizată liberă în citoplasma celulei. Acest proces este mijlocit de un bogat echipament enzimatic și de *factori de elongație*. Procesul se numește **traducere** sau **translație**. El se oprește în momentul în care ribozomul în mișcarea sa de translație ajunge la un codon de stopare (de terminare). Acești codoni nu se găsesc în codul genetic deoarece nu corespund nici unui amino-acid. E vorba de codonii UAG, UGA și UAA.

Lanțul proteic (polipeptidic) astfel construit este de multe ori ulterior supus prin enzime speciale unor modelări spațiale care duc la molecule mai complexe ternare și cuaternare.



În procesul de traducere este necesară participarea următoarelor proteine:

1. Factori de inițiere - pentru începerea traducției
2. Factori de elongație - pentru continuarea traducției
3. Factori de terminare - pentru încheierea traducției și eliberarea lanțului peptidic

Proteinosinteza la nivelul ribozomului (După Ene și col.)

Grație acestei „mașini biologice” foarte complicată dar fiabilă se realizează biosinteza proteinelor și crearea enzimelor conform principiului lui Boris Ephrussi (1901-1979) „o genă anumită produce o enzimă determinată”.

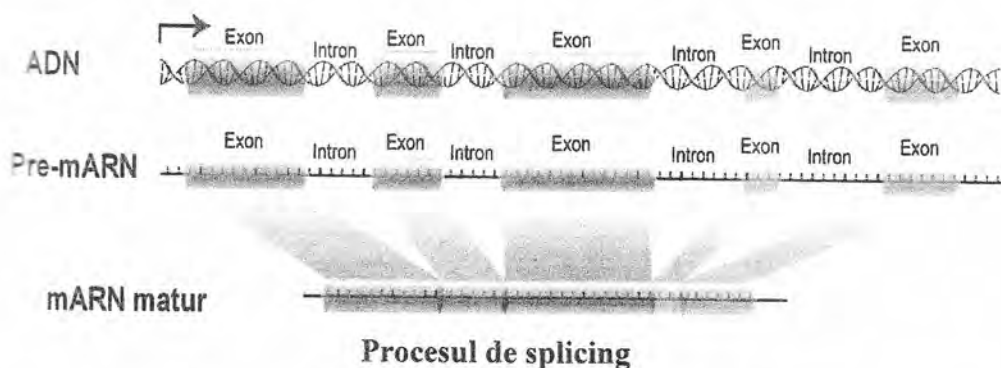
Am văzut că orice secvență de codoni (triplete) formează un cadru de lectură. Orice cadru de lectură cuprins între un codon de inițiere și unul de stopare formează un **cadru de lectură deschis**. (*open reading frame ORF*)

Lucrurile sunt însă mai complicate căci cel care a scris „textele genetice” de pe ADN a fost foarte prolix, adesea distrat și dezordonat. În lungul moleculei de ADN nuclear **genele** ce se transcriu (genele funcționale) reprezintă doar 20-30% din ADN. Restul este format din secvențe de **baze inactive** (care nu codează **nimic**). Aceste secvențe inutile pot fi singulare sau se pot repeta. Aceste repetări pot fi unice sau rare în 70-80% din cazuri. Dintre cele 20-30% cu elemente repetitive numeroase, unele sunt dispersate pe toată molecula, dar altele sunt grupate

formând *tandemuri*). Aceste tandemuri – care nu sunt niciodată transcrise – au fost numite sateliți (**minisateliți** și **microsateliți**) care joacă – cum vom vedea – un rol în stabilirea amprentelor genetice.

Unele zone repetitive au fost grupate în două familii (Alu și Kpn).

Interesant este că și în interiorul unei gene funcționale se află componente cu semnificație care se vor transcrie (numite **exoni**) și componente care nu se vor transcrie (numite **introni**) și care ca atare sunt inutile.



Când se face transcrierea ADN-ului pe ARNm într-o primă etapă se copiază atât exonii cât și intronii. Rezultă un **ARNm precursor** (pre- ARNm).

Înainte de a părăsi nucleul pre-ARNm este supus unei operații de eliberare de introni (numită „**splicing**”) care sunt excluși cu ajutorul unor enzime speciale și a unor structuri funcționale numite spliceozomi. Rezultă o moleculă mai redusă de ARNm, formată numai din exoni. Este **ARNm matur**, singurul care va părăsi nucleul și va ajunge la ribozomi unde va fi tradus rezultând lanțurile de aminoacizi ce definesc polipeptidele.

În cursul maturării ARNm-ului nu se produce numai eliminarea intronilor dar se adaugă la extremitățile sale câte o structură stabilizatoare. La extremitatea 5' se adaugă o capotă („cap”, „coiffe”) formată dintr-un rezidu de 7-metilguanidină iar la extremitatea 3' se agață o coadă formată din mai multe molecule de adenină (poliadeninică).

Rolul proteinelor unui proteinom a fost amplu studiat în ultima vreme. În acest sens avem:

- a) Proteine care intervin în duplicarea ADN-ului, transcriere și traducere (22%);
- b) Proteine care intervin în metabolism (17%);
- c) Proteine implicate în diviziunea celulară (12%);
- d) Proteine ce asigură apărarea celulei (12%);
- e) Proteine ce mijlocesc comunicările intra și intercelulare ca și reglarea genelor (12%);
- f) Proteine ce realizează și mențin structurile (17%);
- g) Proteine cu funcții necunoscute (8%) (Griffiths și col.).



J. Monod



Fr. Jacob

Ca orice proces de sinteză „fabricarea” polipeptidelor (enzimelor) nu este continuă. El pornește când este nevoie și se oprește când s-a sintetizat suficientă enzimă. Aceasta presupune un **dispozitiv de reglaj cibernetic** bazat pe bucle retroactive (feed-backuri negative).

Acest mecanism de reglaj a fost descoperit în anii '60 la Institutul Pasteur din Paris de o echipă formată din Jaques Monod (1910-1976) François Jacob (n. 1920) și André Lwoff

(1902-1992) care pentru această descoperire au primit în 1965 premiul Nobel.

Ei au descris acest mecanism la procariote și anume la colibacil (*E.colli*) care are o organizare celulară de procariot, mai simplă și lipsită de nucleu. Modelul cel mai cunoscut este sistemul „lac” de sinteză a lactozei la *E.colli*.

Dispozitivul considerat cuprinde în primul rând codonii care codează aminoacizii și care formează **genele structurale**.

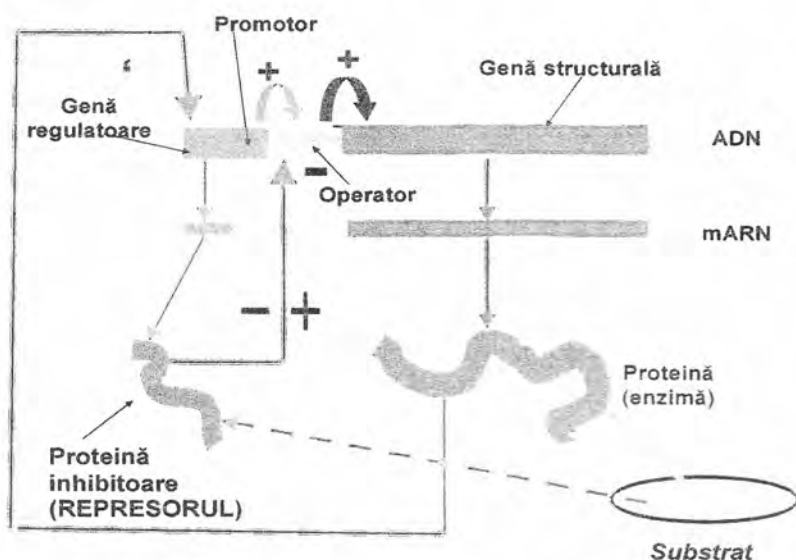
Aceste gene sunt activate prin **promotor** (cum am văzut) aflat tot pe molecula de ADN care stimulează o altă componentă ADN alăturată numită **operator**. Acesta la rândul său activează genele structurale și declanșează cascada transcripție-maturație-traducere.

Acest ansamblu (promotor, operator, gene structurale) formează **operonul** care are sarcina să sintetizeze proteina respectivă.

Operonul este stimulat sau inhibat de o proteină numită **represor** care are două forme dintre care una este excitatoare și cealaltă inhibitoare și care este sintetizată de o **genă reglatoare**.

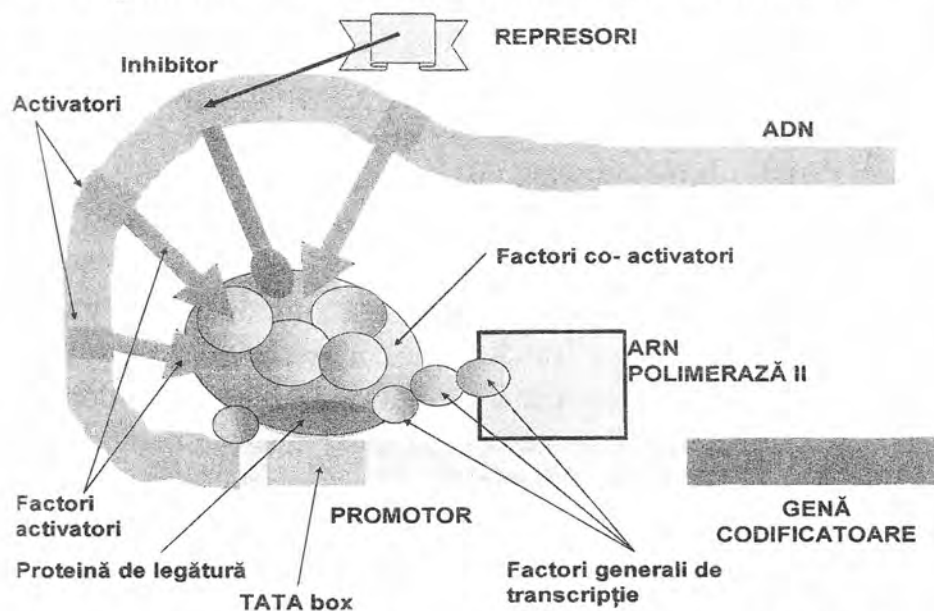
Când proteina sintetizată de operon se acumulează dincolo de o anumită limită ea stimulează gena reglatoare care se exprimă prin represor sub forma sa inhibitorie și acesta blochează procesul de sinteză la nivelul operatorului pe care-l inhibă. Acest mecanism – care implică un feed-back negativ – formează **sistemul represor** al operonului.

În cazul în care proteina sintetizată de operon este o enzimă destinată să acționeze asupra unui compus oarecare (substratul enzimei), ori de câte ori acest substrat se acumulează în celulă într-o cantitate suficientă, impune represorului forma sa stimulatorie. Aceasta declanșează sinteza enzimei activând operonul la nivelul promotorului care inițiază transcripția și toată cascada de reacții respective. Acest mecanism – care implică un feed-back pozitiv – formează sistemul inductiv al operonului.



Reglajul biosintezei proteice la procariote

La *eucariote* procesul de reglaj este mult mai complex din cauza prezenței nucleului cu membrana sa, a numărului mult mai mare de gene și a lungimilor lor mai mari. Principiul este însă același căci blocarea cascadei ADN- ARNm- Proteină se face tot prin feed-back-uri moleculare la diverse niveluri.



Complexul reglator al promotorului (inspirat după R.Tjian.)

Unii factori reglatori cromozomiali acționează asupra promotorului care singur prin „puterile” lui nu poate declanșa transcrierea. El este „ajutat” de niște secvențe de baze *vecine* printre cari se află secvențele TATA (TATA box) și CCAAT (CAT box). Totodată procesul de transcriere este influențat și de alte secvențe de ADN ce se află în aceeași cromatidă (în poziția *cis*). Unele din ele sunt activatoare („enhancers”) iar altele inhibitoare („silencers”). Ele acționează de la *distanță* (numai sunt vecine). La acestea se adaugă niște factori reglatori sub forma unor proteine (factorii generali de transcripție) care poziționează ARN polimeraza II și o stimulează să înceapă procesul de transcriere (R. Tjian). În felul acesta la nivelul promotorului acționează un ansamblu foarte complicat de factori reglatori care „ajută” polimeraza II să inițieze transcrierea.

Procese de reglaj genetic de la Eucariote permit și diferențierea celulară ele activând selectiv (în mod specific pentru fiecare tip de celulă) secvențele activatoare sau cele inhibitoare (supresoare) din ADN prin molecule proteice speciale care se agață de ADN la locurile potrivite asupra cărora acționează de ex., prin metilare sau acetilare, proces prin care reglează transcripția.

Transcrierea este reglată selectiv în unele celule de către semnale chimice venite de foarte departe, din alte țesuturi sau organe. Astfel celulele glandelor endocrine prin hormonii lor (mai ales hormonii steroizi) au o acțiune reglatoare asupra unor clase de celule la Eucariote.

Toate moleculele proteice reglatoare au o formă particulară de obicei cu o parte a lor (un domeniu) care reliefează într-o parte a lor, parte care se ajustează pe lanțul ADN la locul potrivit. Domeniul respectiv de legătură („ligand binding doain” LBD) formează o **pungă de legătură**. O astfel de pungă „este o structură tridimensională în cadrul unei proteine, care creează un spațiu specific ce permite legarea ei de un ligand” în cazul acesta de o secvență a ADN-ului.

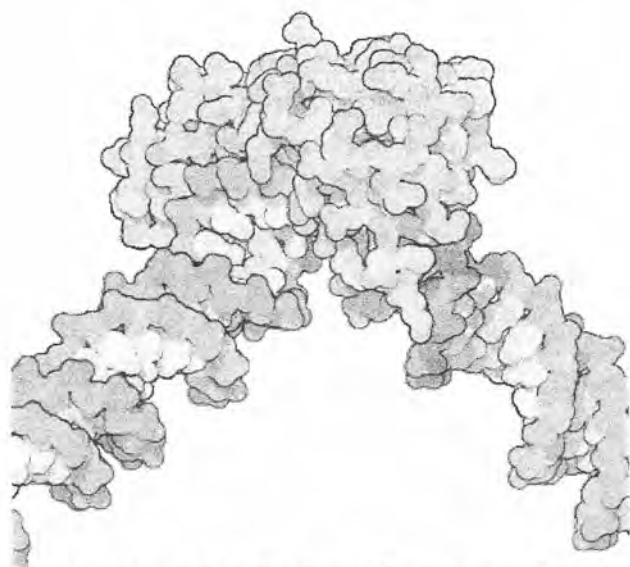
Menționăm că unele proteine reglatoare acționează la nivelul traducerii, și chiar după traducere (pe proteina exprimată). S-au descris și proteine reglatoare care acționează asupra permeabilității membranei nucleare. Printre proteinele ce intervin în aceste feed-back-uri de reglaj se află unele histone și unele proteine sintetizate de genele PAX.



Molecule proteice reglatoare agățate de ADN (sursa: www...)

Printre efectele de reglaj se află și inactivarea unor segmente de ADN prin **condensarea** lor deci prin transformarea eucromatinei în heterocromatină. Fără de aceste procese de reglaj expresia genelor ar fi anarhică. Mulțumită lor sintezele de enzime au un ciclu al lor. De asemenea sunt declanșate la momentul necesar în celula potrivită și încetează atunci când numai este nevoie de enzima respectivă sau când aceasta s-a acumulat în cantitate suficientă.

În afara de mecanismele de reglaj amintite care intervin în dinamica activității heterocatalitice de zi de zi a ADN-ului nuclear mai există niște procese de reglaj care acționează pe **termen lung** blocând sau activând selectiv anumite secvențe de ADN. Acest mecanism este declanșat de gene ce se exprimă prin factori de transcripție care acționează asupra genelor funcționale structurale.



Factor de transcripție (albastru) fixat pe o spirală de ADN
(Davis S. Goodsell)

Un **factor de transcripție** este o proteină complexă care se poate fixa pe o porțiune (secvență de dubleaze) anumită de pe o spirală de ADN și poate influența procesul de transcripție al aceste porțiuni. Un astfel de factor are un domeniu prin care se fixează la locul potrivit de pe ADN și un domeniu pe care se pot fixa alte proteine care acționează ca niște coregulatori. Unii factori de transcripție conțin un al treilea domeniu de sensibilizare de semnale care mijlocește influențele modulatorie ale unor semnale reglatoare.

Acest mecanism de activare sau represie a unor gene funcționale de către alte gene (prin factori de transcripție) intervin printre altele să determine diferențierea celulară. Nu trebuie uitat că **toate celulele** unui organism dispun în genomul lor de **toate genele**, numai că în funcție de tipul lor, de funcțiile caracteristice pentru fiecare variantă, în fiecare celulă, unele gene sunt blocate și altele sunt activate. Nu ne putem imagina cum evoluția embrionară s-ar putea realiza fără de aceste **reglaje de lungă durată**.

5. Mutațiile

Din cele scrise până aici rezultă că transmiterea caracterelor ereditare se face fiind vehiculate de la o generație la alta prin intermediul ADN-ului nuclear și mitocondrial. Suportul material al acestei transmisiuni am văzut că e reprezentat de fragmentele de ADN (secvențe de perechi de baze) denumite **gene**, fiecare din ele fiind o sintagmă „scrisă” cu ajutorul codului genetic. Acest mecanism care funcționează neîntrerupt de când a apărut acum 3,5 miliarde de ani este însă supus și el influenței *perturbațiilor* ca ori ce sistem de comunicații real unde **erorile** apar cu o anumită distribuție statistică care condiționează fiabilitatea sistemului.

Producerea acestor erori sau mai exact modificări în structura genelor este unul din cele mai extraordinare procese ce are loc în materia vie. El este printre altele motorul evoluției speciilor. Descoperirea mutațiilor a marcat falimentul definitiv al teoriilor fixiste.

Majoritatea modificărilor apărute în materialul genetic de transmisiune a caracterelor ereditare sunt responsabile de o serie de modificări la nivelul fenotipului. Unele sunt morfologice (de formă, dimensiuni, culoare) ale organismului sau unor părți ale sale). Altele sunt letale (de cele mai multe ori prin mecanisme încă neelucidate). În fine altele produc numai modificări biochimice de obicei urmate de modificări funcționale. Printre acestea se află erorile ereditare de metabolism extrem de importante în medicină. Altele sunt mutații care pot duce la apariția unor noi caractere morfofuncționale pozitive (atât la nivelul corpului (somatice) cât și la cel al activității psihice) care avantajează exemplarul respectiv în lupta pentru supraviețuire și înmulțire și care ca atare au un rol major în evoluția filogenetică.

Apariția acestor modificări de gene conferă sistemului de transmisie a caracterelor ereditare o anumită flexibilitate sau un dinamism cu efectele sale benefice dar din păcate și cu cele malefice mult mai frecvente. Trebuie menționat că destinul acestor modificări în istoria unei populații depinde – cum vom vedea în capitolul 8 – de două procese: selecția (naturală și artificială) și deriva genetică. Unele din acestea nu se transmit, altele se transmit și încetul cu încetul în succesiunea generațiilor încep să se reducă și dispar din populația respectivă în timp ce altele se transmit și sporesc statistic.

Aceste modificări ale materialului genetic au fost denumite **mutații**, un termen pe care-l datorăm marelui genetician H de Vries. Mutațiile ocupă o poziție cheie în genetica modernă, atât în cea fundamentală cât și în cea aplicativă.

Mutațiile alături de recombinări asigură variabilitatea genetică.

Menționăm că există două tipuri de recombinări.

Un prim tip se realizează prin segregarea caracterelor ereditare în cursul meiozei. Ea se numește **sortarea independentă** care asigură noi combinații de cromatide.

Un al doilea tip se realizează prin procesul de **crossing-over** care are loc în timpul meiozei care asigură noi combinații de gene pe cromatide.

O mutație este o **modificare permanentă** ivită pe ADN-ul nuclear sau mitocondrial care modifică mesajul genetic. În general intervin procese de **reparare** - pe care le vom prezenta mai jos - care le corectează. Mutația rezultă din eșecul acestui proces de reparare al ADN-ului în cazul ivirii unei alterări a lanțului ADN.

Mutațiile pot fi **spontane** când apar prin mecanisme endogene.

Alte mutații apar în urma acțiunii unui factor fizic sau chimic din mediu care se numește **agent mutagen**.

Unele mutații se ivesc în **celulele somatice**. Acestea sunt interesante doar pentru exemplarul respectiv căci rămân cantonate exclusiv la nivelul său fără să se transmită la urmași. Printre acestea cele mai de seamă sunt cele care duc la apariția celulelor canceroase.

Alte mutații se produc în **celulele germinale**. Acestea se transmit apoi din generație în generație prin meioză, fecundație și organogeneză. Sunt cum vom vedea cele mai importante mai ales pentru producerea variabilității genetice, a evoluției dar și a bolilor genetice ereditare.

La eucariote unele mutații au loc la nivelul cromozomilor, iar altele la nivelul mitocondriilor.

Unele mutații cromozomiale pot fi observate microscopic căci se manifestă prin modificări ale numărului cromozomilor sau ale organizării lor identificabile prin modificări ale lungimii brațelor lor sau a poziției benzilor cromozomiale.

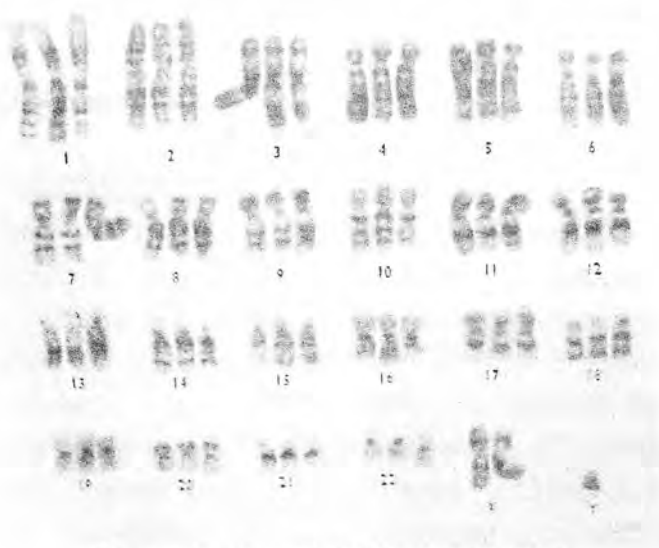
1a) Unele mutații afectează cariotipul în întregime. Sunt **mutații genomice** în care este afectat **numărul tuturor cromozomilor** (*euploidii aberante*). În mod normal în celulele germinale există un singur cromozom pentru fiecare tip de cromozom (cariotip haploid) iar în celulele somatice există câte o pereche de cromozomi pentru fiecare tip de cromozom (cariotip diploid). Orice variantă de genom uman în care numărul *tuturor* tipurilor de cromozomi dintr-o celulă somatică depășește doi este o mutație care se numește **poliploidie** și orice variantă în care numărul tuturor cromozomilor dintr-o celulă somatică se reduce la jumătate se numește **monoploidie**.

A nu se confunda monoploidia din celulele somatice (care nu este normală) cu reducerea la jumătate a numărului cromozomilor din celulele germinale numită haploidie care este normală.

Amintim că genomul uman prezintă 22 de tipuri de cromozomi autosomali (1,2,...22) și 2 tipuri de cromozomi sexuali (X și Y).

Într-o poliploidie numărul total de cromozomi în loc să fie dublul setului haploid al speciei respective (diploidia normală) este mai mare: trei (triploidie), patru (tetraploidie), cinci (pentaploidie), șase (hexaploidie). Poliploidiiile sunt prezente în special la vegetale pentru evoluția filogenetică a cărora au fost un mecanism important. Poliploidiiile pot fi autoploidii când seturile multiple de cromozomi aparțin aceleiași specii. Acestea apar în general în urma fecundării ovulului cu mai mulți spermatozoizi (polispermie). Apar la om în 2-3% din sarcini și sunt cauza a

15% din avorturi. Cazurile umane de poliploidie nu sunt viabile căci duc la avort spontan sau la moarte foarte precoce.



Exemplu de poliploidie (triploidie)

Majoritatea animalelor cu poliploidie nu se înmulțesc prin mecanismul înmulțirii sexuate ci prin partenogeneză (unii viermi plați, lipitorile, crevetele, unele salamandre și unele șopârle).

La plante unde organismele cu poliploidii sunt viabile și fertile cele cu un număr nepereche de cromozomi sunt sterile. Exemplarele cu poliploidie au de obicei dimensiuni mai mari.

La plante se pot obține mult mai ușor decât la animale poliploidii cu cromozomi aparținând unor specii deosebite (**alloplloidii**) prin hibridări.

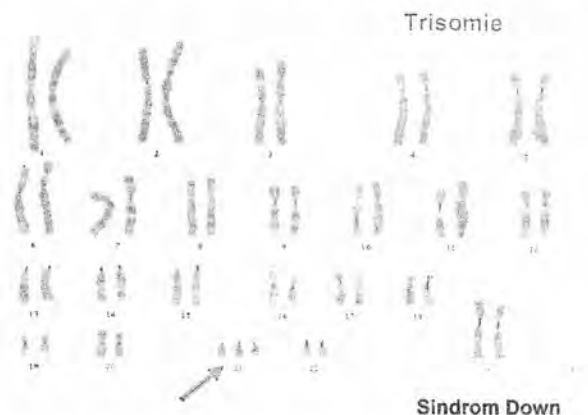
Este o metodă folosită în agrotehnică. De asemenea menționăm că experimental se pot obține poliploidii cu ajutorul colchicinei (un extract vegetal utilizat în tratarea gutei dar care acționează asupra mitozelor).

1b) Alte alterări afectează doar numărul cromozomilor unui **singur tip de cromozomi**. Sunt mutații genomice numite **aneuploidii**. Când un anumit tip de cromozomi din celulele somatice lipsește complet (ambii cromozomi ai unei perechi sunt absenți) este vorba de o nulisomie iar când doar unul din cromozomii lipsește e vorba de o monosomie. Când numărul

cromozomilor de un singur tip crește peste doi în celulele somatice, avem **polisomii** (trisomii, tetra și pentasomii).

Aneuploidiile se datorează în general faptului că în timpul meiozei sau mitozei la nivelul perechilor de cromozomi sau a perechilor de cromatide nu se produce disjuncția. Cele mai frecvente nondisjuncții se produc în cursul primei diviziuni a meiozei.

La om cele mai frecvente aneuploidii sunt trisomiile.



În patologia genetică umană **trisomia** se întâlnește atât la nivelul cromozomilor autosomali cât și la cel al cromozomilor sexuali.

Trisomia cromozomului **21** este cea mai frecventă trisomie autosomală și ea generează **sindromul Down**. Acesta se manifestă printr-o debilitate mentală și modificări somatice caracteristice printre care cele mai de seamă sunt: epicanthusul care dă ochilor un aspect mongoloid, mâini scurte și largi cu o singură linie palmară, un gât scurt cu o ceafă aplatizată, o limbă mare, anomalii dentare, nasul aplatizat, vălul palatin mic, o hipotonie musculară și petele albe ale lui Brushfield pe iris. La acestea se poate adăuga absența unei coaste, o hernie ombilicală sau un pelvis anormal. Aspectul celor cu sindrom Down este atât de caracteristic încât pot fi diagnosticați de la prima vedere.



Sindrom Down (sursa: www...)

Mult mai rare sunt trisomiile altor cromozomi cum vom vedea în capitolul 11.

Interesante sunt trisomiile sexcromozomilor:

XXY care generează *sindromul Klinefelter* (bărbat hipogonadic și steril, cu aspect somatic feminizat - mai ales cu prezența unei ginecomastii - fără calviție frontală, cu părul din barbă foarte puțin dezvoltat, lipsă de păr toracic, implantare feminină a părului pubian, osteoporoză, uneori cu deficiențe cognitive și cu unele dificultăți de învățare).

Un caz de sindrom Klinefelter rămas celebru este cel al lui Charles Geneviève d'Eon de Beaumont cunoscut sub numele de cavalerul de Eon (1728-1810) care anatomic avea caracteristicile sindromului Klinefelter (XXY) cu un accentuat grad de feminitate și care a dus



Cavalerul d'Eon

Ipostaza masculină

Ipostaza feminină

o viață publică când ca bărbat (Charles d'Eon) când ca femeie (Lya de Beaumont). A fost căpitan de dragoni, diplomat cu mult talent și agent secret al lui Ludovic XV, și a fost câțva timp o doamnă de companie a țarinei Ecaterina II. În a doua jumătate a vieții a adoptat varianta feminină și chiar a fost obligat de Ludovic XVI să nu mai poarte haine masculine (M. Decker).

XXX (femeie, hipogonadică, amenoreică cu alterări somatice și psihice).

XXY care nu determină nimic patologic (bărbați normali, poate uneori mai înalți și cu oarecare dificultăți de a învăța și întârzieri în formarea limbajului).

În general aneuploidiile produc anomalii somatice mult mai grave decât poliploidiile. De asemenea aneuploidiile prin lipsă (nulisomii sau monosomii) produc efecte nocive mult mai grave decât cele prin surplus (trisomii etc.). Aceste aspecte paradoxale se explică prin conceptul de **rupere de echilibru** dintre anumite gene.

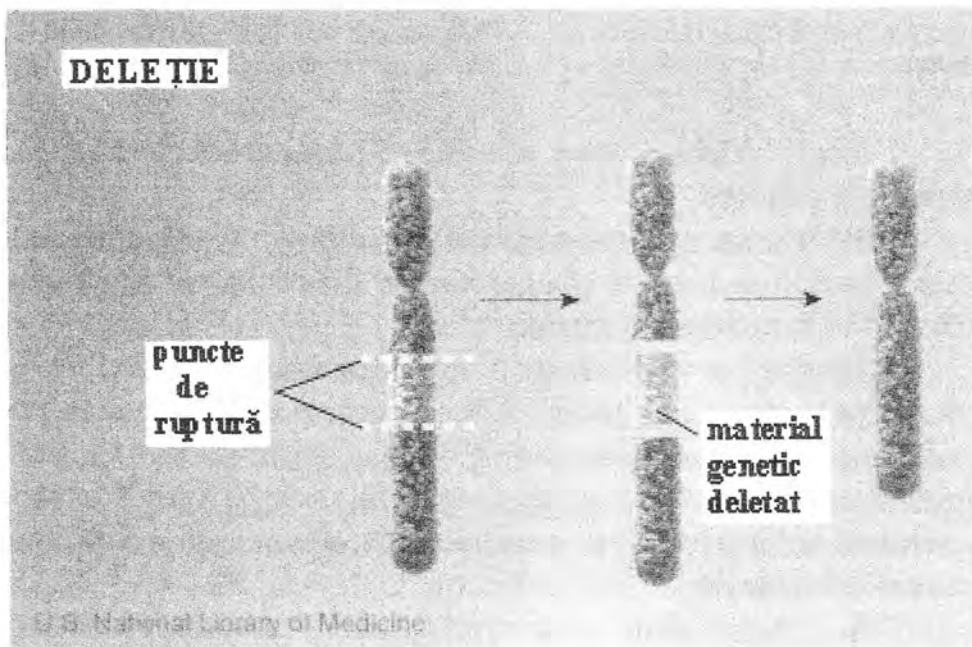
S-a putut stabili că între genele omoloage dintr-un cromozom există un echilibru care când este rupt are consecințe fenotipice negative, fără să existe însă o explicație privind mecanismul care stă la baza acestui fenomen.

2) O altă categorie de alterații microscopic identificabile se realizează la nivelul însăși **al cromozomilor** al căror număr rămâne neschimbat. Aceste alterații sau **aberații** se produc în cursul peripețiilor mecanice prin care trec cromozomii în cursul diviziunilor celulare. În unele din ele materialul genetic este conservat și doar rearanjat. Se numesc **aberații echilibrate**. În altele o parte din materialul genetic este sporit sau diminuat. Sunt **aberații dezechilibrate**.

Aberațiile dezechilibrate sunt deleția, duplicația și inserția.

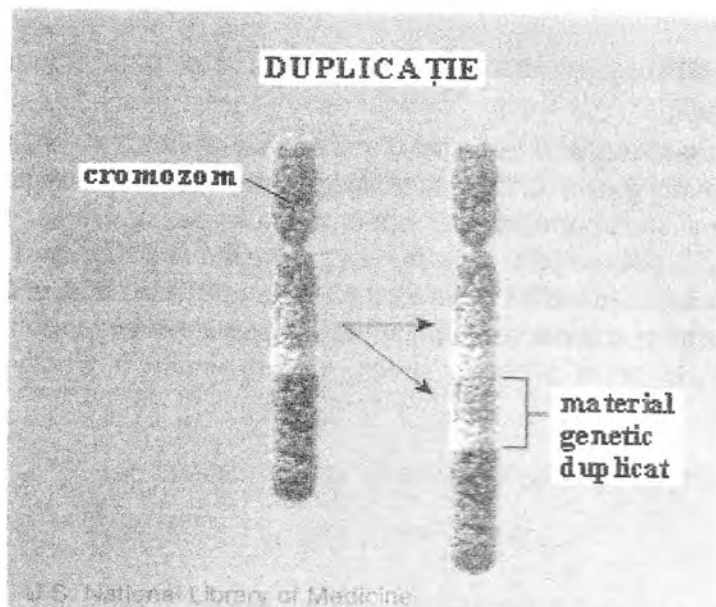
Deleția este o aberație cromozomială prin care se pierde o parte dintr-un braț al unui cromozom. Ea apare ca un accident în cursul procesului de cross-over din meioză. Poate afecta o singură genă sau mai multe gene (poligenică). Delețiunile multigenice lungi sunt în general letale. Delețiunile se identifică microscopic deoarece în dreptul delețiunii se produce o buclă. Când nu produc moartea, sunt cauza unor anomalii importante la nivelul

fenotipului. Delețiile stau la baza apariției distrofiei musculare Duchenne și a bolii denumită „cri du chat” despre care vom vorbi în alt capitol. Fragmentul detașat se pierde în cursul diviziunii celulare căci nu se poate deplasa spre unul din polii celulei în diviziune.



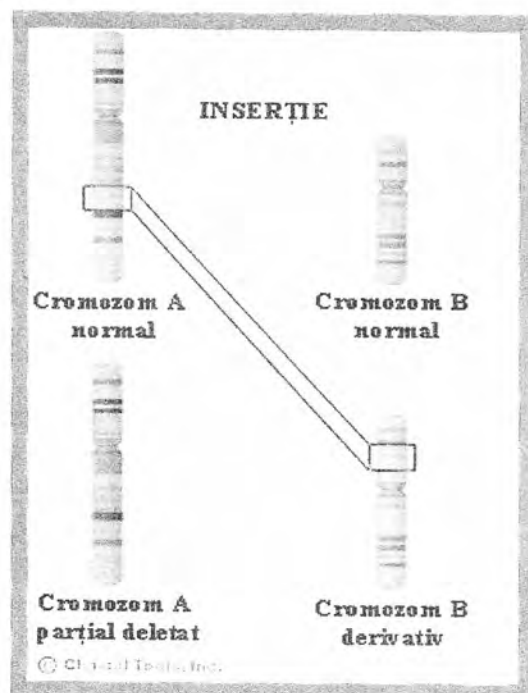
Mecanismul de producere al deleției cromozomiale (sursa: www...)

Duplicația este o aberație cromozomială în cursul căreia o porțiune a ADN-ului se dublează. Se pare că acest „accident” ce apare în cursul procesului de crossing-over, a fost esențial pentru realizarea evoluției speciilor (S. Ohno). Duplicația (ca și poliploidizarea) sporește materialul genetic care poate evolua spre funcții noi (Griffiths și col.). El duce la apariția de gene duble care pot fi patogene. Secvențele dublate pot fi așezate unul lângă celălalt (**duplicație în tandem**) sau separate printr-o distanță oarecare (**duplicație prin inserție**). Duplicarea genelor duce la apariția de **copii** care pot fi multiple. În unele cazuri în funcție de numărul copiilor respective pot apărea manifestări patologice cum vom vedea că se întâmplă în cazul coreei Huntington.



Mecanismul de producere al duplicației cromozomiale (sursa: www...)

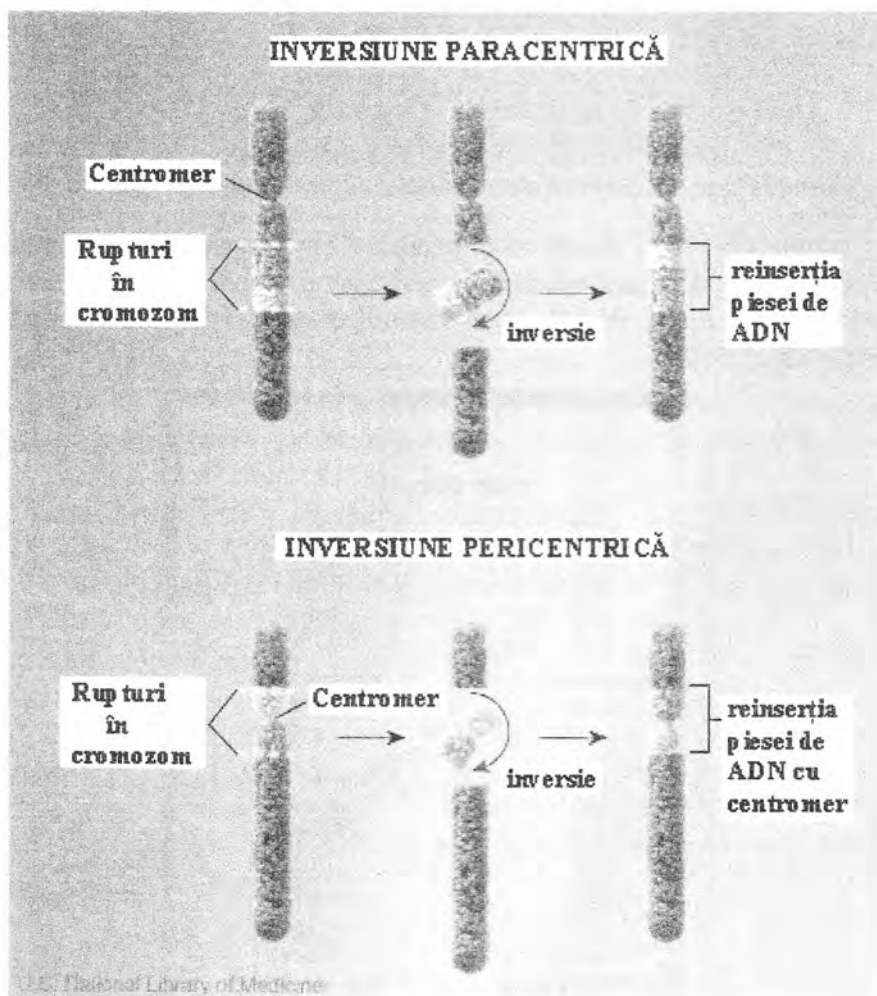
Insertia este contrariul deleției. Ea presupune adăugarea în cromozom a unor baze suplimentare (sau uneori a unor fragmente mai mari). Duce la perturbări de „lectură” a ADN-ului ceea ce poate antrena disfuncții grave și chiar moartea.



Mecanismul de producere al inserției cromozomiale (sursa: www...)

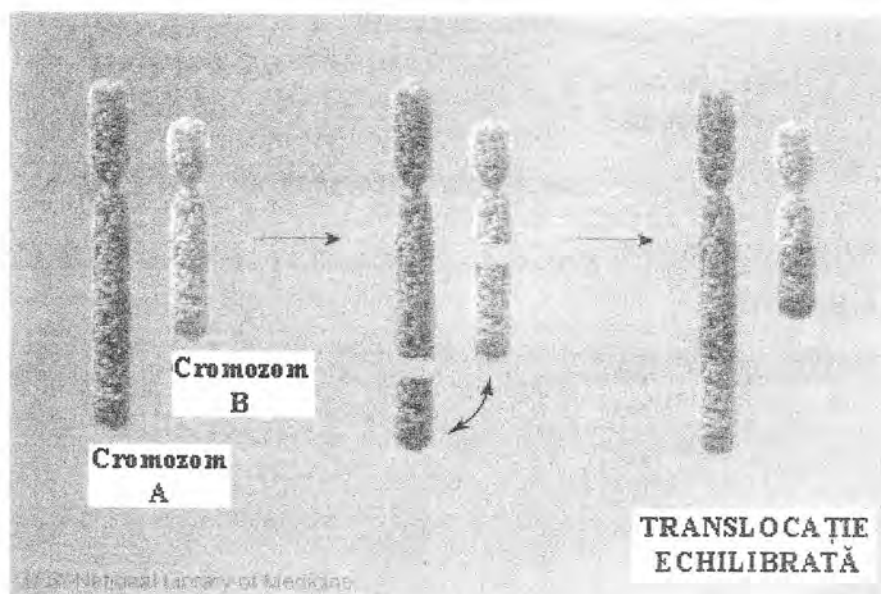
Aberațiile cromozomiale echilibrate sunt inversiunea și translocația.

Inversarea este o aberație cromozomială în care un fragment de cromozom după ce s-a detașat se răsucește cu 180° și se replasează în cromozom. Dacă fragmentul conține centromerul avem o inversare pericentrică, iar când nu conține centromerul se numește inversare paracentrică. Inversiunile nu produc efecte nocive. Uneori însă sunt o cauză de avort alteori o scădere a fecundității. Fragmentul inversat formează de cele mai multe ori o buclă în lungul cromozomului afectat vizibilă la microscop.



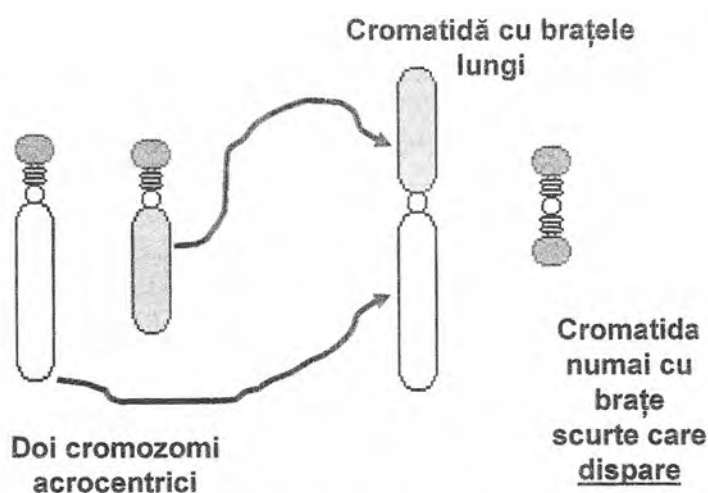
**Mecanismul de producere al inversiunii cromozomiale:
paracentrică și pericentrică (sursa: www...)**

Translocația este o aberație cromozomială în care se face un schimb de fragmente de ADN între doi cromozomi care nu sunt omologi. În felul acesta apar pe un cromozom noi legături („linkages”) între gene provenite de la cromozomi diferiți. În general produce o semisterilitate. Se întâlnește la 1 din 600 de noi născuți umani. Când în cursul acestui schimb de material genetic nu se pierde nimic avem o translocație balansată, care nu are nici un efect negativ. Când însă se pierde din materialul genetic avem o translocație nebalansată care poate genera afecțiuni grave.



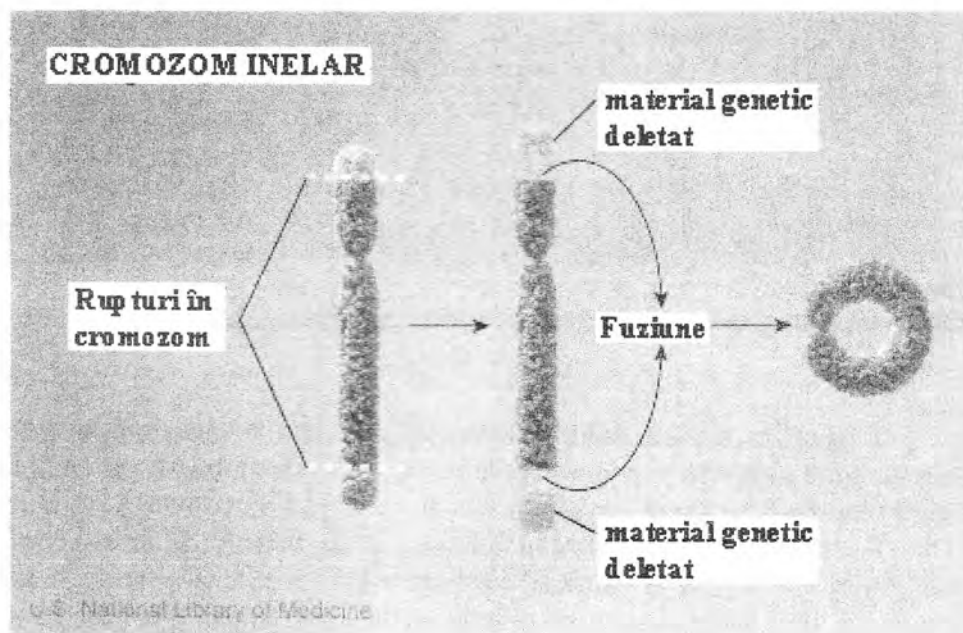
Mecanismul de producere al unei translocații cromozomiale echilibrate (sursa: www...)

Există o formă deosebită de translocație numită **robertsoniană** care are loc între cromozomi neomologi dar care sunt acrocentrici (care au brațul scurt foarte scurt). Omul nu dispune decât de cinci astfel de cromozomi: 13, 14, 15, 21 și 22. În acest caz brațul lung al unui astfel de cromozom se unește cu brațul lung al celui alt, iar brațele scurte se unesc între ele și *se pierd*. În felul acesta apare un cariotip cu 45 de cromozomi în loc de 46. Este o translocație non-reciprocă care generează boli uneori grave. Cea mai frecventă translocație robertsoniană se face între cromozomii 13 și 14 și are o incidență de 1 la 1300 de nou născuți.



Translocație robertsoniană

Unele aberații cromozomiale duc la apariția de cromatide circulare.



Mecanismul de producere al cromozomului inelar (sursa: www...)

Această aberație inelară când afectează cromozomul 14 produce o formă de epilepsie, iar când afectează cromozomul 20 produce o debilitate mentală.

Subliniem încă odată rolul important al aberațiilor cromozomiale (mai ales al duplicațiilor și translocațiilor) pentru evoluția speciilor. Ele au un rol important în letalitate și în apariția unor anomalii patologice.

Conform unui studiu statistic a lui K. Sankaranarayanan din 1.000.000 de fecundări rezultă 850.000 de nașteri și 150.000 de avorturi spontane.

Din avorturile spontane 75.000 se datorează anomaliilor cromozomiale (4500 tetraploidii, 12750 triploidii, 39.000 trisomii din care 3510 trisomie 21 și 18750 alte anomalii).

Din cei născuți 17.000 mor intranatal și 833.000 trăiesc. Din aceștia 5165 au anomalii cromozomiale (1849 aneuploidii pentru cromozomii sexuali, 1183 de trisomii autosomale din care 1041 cu trisomie 21, 756 translocații robertsoniene echilibrate, 758 translocații reciproce echilibrate, 117 inversiuni și 500 anomalii cromozomiale desechilibrate).

Menționăm că la *diferite* specii se găsesc grupaje de rearanjamente cromozomiale (de anomalii sau aberații cromozomiale) identice care se mențin sub forma unor blocuri (**sintenia cromozomială**). Este un argument privind rolul aberațiilor cromozomiale în formarea speciilor deși încă nu se cunoaște modul cum aceste aberații pot determina specierea.

3) Cele mai importante mutații sunt cele ce afectează punctual o genă sau un grup de gene de pe ADN. **Sunt mutații moleculare care nu pot fi observate microscopic.**

Principalele mecanisme ale mutațiilor spontane moleculare sunt:

1. **Transiția** (o purină este înlocuită printr-o altă purină sau o pirimidină printr-o altă pirimidină).

2. **Transversia** (o purină este înlocuită de o pirimidină sau viceversa); Ambele sunt determinate de erori survenite în cursul duplicării ADN-ului.

3. **Depurinarea** (se pierde o purină); O celulă de mamifer pierde circa 10.000 de purine din ADN-ul său în cursul unei diviziuni de 20 de ore la 37°.

4. **Desaminarea** (o bază devine atipică). În general e vorba de desaminarea citozinei.

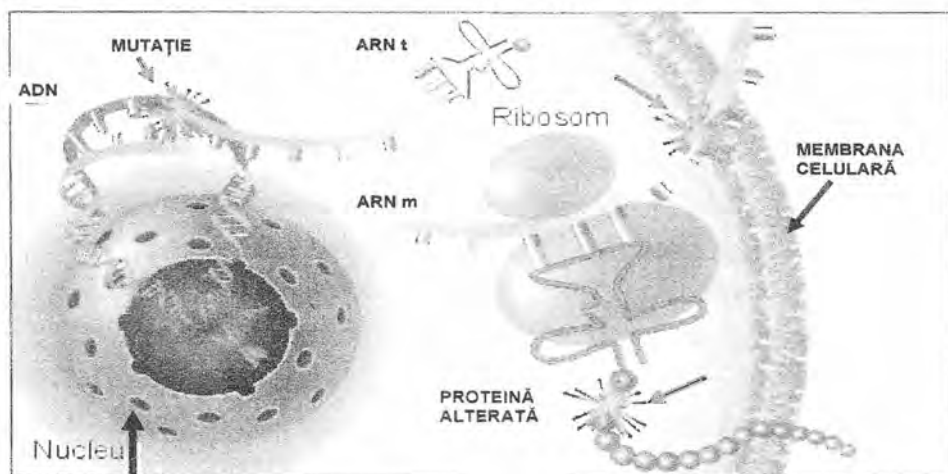
5. **Tautomeria** (o bază este modificată prin repoziționarea unui atom de hidrogen) și

6. **Oxidarea**. O bază este alterată prin acțiunea nocivă a radicalilor liberi (radicalii hidroxil, superoxid sau peroxidul de hidrogen), rezultați în urma reacțiilor metabolice oxidoreductoare din celulă asupra bazelor

purinice și pirimidinice din ADN. O protecție împotriva lor există în mod normal în celule dar poate fi realizată și prin **produsele antioxidante** care astăzi stau la baza tratamentelor împotriva îmbătrânirilor rapide sau patologice. Acești produși antioxidanți sunt considerați a fi un mijloc de luptă împotriva unei clase importante de mutații.

7. Adiția. Se adaugă o pereche de baze (sau nucleotide).

8. Deleția. Se elimină o pereche de baze (sau nucleotide). Ultimele două deplasează **cadru de lectură al codonilor** căci adăugând sau suprimând o pereche de baze se schimbă grupajele de câte trei baze care conform codului genetic trebuie să codifice expresia genei respective. În felul acesta aceste mutații duc la pierderea sau dezorganizarea totală a proteinei ce trebuie sintetizată și are efecte chiar la distanță de locul unde s-a produs mutația.



Efectele unei mutații moleculare (sursa: [www...](#))

Defecțiunea moleculară de pe ADN este transferată ARN-ului mesager în cursul transcripției. Rezultă diferite tipuri de mutații.

1. Mutație silențioasă sau neutră când proteina sintetizată rămâne aceeași cu cea dinainte de mutație. (deci nu are nici o repercusiune asupra expresiei fenotipice)

2. Mutație cu sens schimbat sau fals când proteina sintetizată este diferită. (deci când are un efect asupra expresiei genei respective care este diferită)

În general se produce substituirea unui aminoacid din lanțul polipeptidic cu altul. Dacă noul aminoacid este similar cu cel pe care-l înlocuiește avem o substituie sinonimă care are efecte mult mai puțin

importante decât dacă noul aminoacid este diferit(când avem o substituie non-sinonimă.

3. Mutație nonsens când noul codon semnalizează stoparea (terminarea) sintezei unui lanț polipeptidic.

Situația este mult mai complexă când mutația are loc într-o secvență reglatoare sau care nu codează proteine.

O genă care nu a suferit nici o mutație se numește **genă sălbatică**.

Când mutația afectează doar o singură genă a unui cromozom dintr-o pereche avem o **mutație heterozigotă**; când afectează în mod *diferit* gene omoloage într-o pereche de cromozomi (care am văzut că sunt unul de origine paternă și altul de origine maternă) avem o mutație **heterozigotă compusă**, iar când afectează *similar* genele omoloage de pe o pereche de cromozomi avem o **mutație homozigotă**.

O parte din mutații sunt **spontane**, în absența oricărui agent determinant. Ele sunt echivalentele perturbațiilor sau zgomotului de fond din teoria informației. Frecvența apariției acestor mutații este extrem de mică (apar la o celulă din 10^5 sau 10^8 (Griffiths și col.). Ele sunt totuși una din cauzele variației genetice.

Deși sunt foarte rare au putut fi studiate și s-au putut identifica mecanismele care le produc. De obicei e vorba de substituiri de baze din codoni sau decalări ale cadrului de lectură.

O parte din ele rezultă din **erori ce se produc în cursul replicărilor moleculelor de ADN**. Ele se manifestă prin erori de împerecheri de baze prin mecanisme diferite ca tranziția, transversia, adăugarea și delețiunea pe care le-am menționat mai sus.

O altă parte sunt rezultatul unor **alterări moleculare ale bazelor** din ADN prin depurare, desaminare sau oxidare.

Foarte multe din mutații sunt determinate de **agenții mutageni**. Unii din aceștia sunt chimici iar alții fizici. Acești agenți mutageni „atacă” genele în puncte diferite (**punctele calde**). De aceea se vorbește de o **specificitate mutagenă**.

Agenții mutageni chimici cei mai de seamă sunt nitrosoguanidina, hidroxilamina, unele baze sau acizi, agenții metilanți sau alkilanți, unele hidrocarburi ciclice, agenții de intercalare ai ADN-ului și cei de crosslinkage.

Agenții fizici sunt reprezentați de radiațiile ionizante și de radiațiile ultraviolete mai ales cele cu lungimi de undă din spectrul 260-280Å care induc niște fotoproduse ce alterează ADN-ul. De majoritatea acestor agenți nu ne putem proteja. Nu putem evita decât impactul lor excesiv ca de exemplu prin expuneri exagerate la soare, prin efectuare abuzivă de examene radiologice, prin frecventarea unor spații cu activitate radioactivă intensă etc.

Un element important pentru apariția mutațiilor sunt **transpozoni** care au fost descoperiți în 1951 de Barbara Mac Clintok (1902-1992) pentru care a luat premiul Nobel în 1983 (Kidvell). E vorba de secvențe din molecula de ADN care se pot deplasa în diferite puncte ale genomului unei celule și insera în alte locuri grație unor enzime (**transpozaze**) unde alterează (parazitează) secvențele existente ceea ce le face să fie agenți mutageni ce pot fi foarte nocivi. Sunt un fel de autoparaziți ai ADN-ului care creează conflicte intragenomice.

În cazul transpozoniilor de **clasa I** (sau **retrotranspozoniilor**) fragmentul respectiv este transcris pe un ARN de unde este retrotranscris pe ADN în unul sau mai multe locuri (**transpozon replicativ**). Sunt transpozoni realizată pe principiul „copiază și lipește”.

Un aspect similar cu retrotranspozoni il prezintă o clasă de virusi (retrovirusii) printre cari se află și virusul HIV care este responsabil pentru SIDA. Retrovirusul HIV alterează genomul unor celule din sistemul imunologic și produce o inactivare a lor. Retrovirusii sunt folosiți în ingineria genetică pentru a modifica ADN-ul nuclear printr-o transcripție inversă.

Alteori fragmentul se detașează din locul unde se află și se inserează în noul loc fără să intervină nici o copie (**transpozon conservator**). Sunt transpozoni ADN (transpozoni de **clasa II**) și sunt realizați pe principiul „taie, mută și lipește”.

Mutații prin astfel de transpozoni sunt responsabile de ex. de porfirie, de distrofia musculară Duchenne sau de hemofilia A și B.

Mutațiile sunt evenimente ce au loc în genom sau cariotip. Multe dintre ele nu au nici o influență morfologică sau funcțională asupra organismului. Cu alte cuvinte nu se exprimă la nivelul fenotipului, deoarece genele implicate nu sunt funcționale. În acest caz se vorbește de **mutații silențioase**.

Dintre mutațiile care se exprimă, (prin sinteza unor proteine) unele nu produc modificări semnificative la nivelul fenotipului, nici în bine, nici în rău. Sunt **mutații neutre** care om vedea că au un rol mare în evoluția organismelor vii.

Mult mai interesante sunt mutațiile care se exprimă la nivelul fenotipului prin modificări avantajoase (benefice) sau dezavantajoase.

Primele sunt numite **mutații pozitive** sau **neomorifice**. Prin acumularea lor s-a realizat - conform neodarwinismului - evoluția speciilor. Ele ar fi mecanismul care a asigurat realizarea filogenezei și ceea ce s-a numit fenomenul de heterosis.

Mutațiile dezavantajoase - numite **mutații negative** - se exprimă printr-o deteriorare morfologică, biochimică sau funcțională la nivelul fenotipului. În cazurile cele mai grave ele duc la organisme neviabile (**mutații letale**) sau organisme fragile care mor inevitabil în anumite situații (**mutații condiționat letale**).

Mutațiile negative antrenează deficiențe morfo-funcționale care pot genera diferite stări patologice. Toate bolile heredofamiliale au la bază astfel de mutații care au loc în celulele germinale. De asemenea există o serie de boli netransmisibile hereditare care se produc prin mutații negative în celulele somatice (cum este cancerul). În unele din ele gena mutantă funcționează insuficient sau este scoasă din funcție. În aceste cazuri este vorba de o **mutație amorfă**. În altele proteina sintetizată de gena mutantă este antagonista cu cea a aceleiași gene înainte de mutație (în stare sălbatică). În acest caz avem o mutație **antimorfică**.

Mutațiile sunt **evenimente rare** căci fiabilitatea copierii secvențelor de baze în cursul duplicării ADN-ului este foarte mare. S-a estimat că **rata mutațiilor** la animale în cursul unei replicări este de circa 1 mutație la fiecare 50.000.000 de baze ceea ce face ca în medie în genomul unei celule umane după fiecare diviziune se produc 120 de erori ceea ce este și mai puțin semnificativ dacă ținem seama că peste 90% din bazele unei molecule de ADN nuclear nu codează nimic. Ele sunt gene nonfuncționale, introni sau gene repetitive așa că mutațiile la nivelul lor sunt silențioase. De asemenea cele mai multe mutații sunt recesive. Aceasta înseamnă că probabilitatea exprimării lor în fenotip este foarte mică deoarece depinde de probabilitate ca aceeași mutație să fie prezentă în genomul ambilor părinți. De aceea

efectul nociv al unei mutații este extrem de rar și nu se transmite în general decât dacă mutația este autosomală (afectează cromozomii nonsexuali) dominantă - ca de ex. în cazul retinoblastomului - sau recesivă (legată de cromozomul X) ca în cazul hemofiliei.

Nu trebuie să uităm că multe mutații sunt **reparabile** ceea ce scade nocivitatea mutațiilor. Ele sunt esențiale pentru menținerea stabilității sistemului genetic. Există mai multe mecanisme reparatorii (Griffiths și col.). Toate sunt realizate prin enzime sau seturi de enzime „inteligente” care recunosc agentul patogen și în blochează sau care detectează alterația produsă și o elimină.

1. **Prevenirea mutațiilor** care se realizează prin niște enzime ce distrug agentul mutagen înainte să acționeze. Așa operează agenții antioxidanți.

2. **Reversiunea** (revenirea la starea anterioară) care nu poate fi folosit totdeauna. (Astfel operează fotoliazeele și alkiltransferazele).

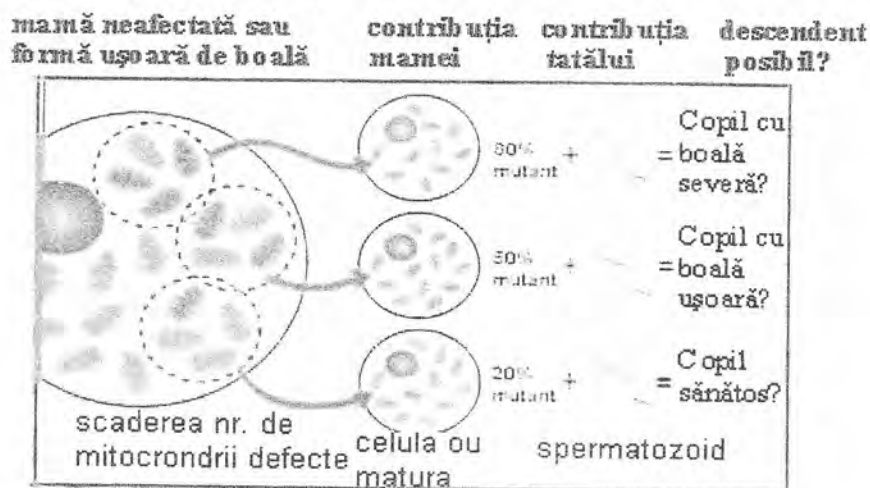
3. **Excizia** care este realizată prin decuparea secvenței alterate de mutație, eliminarea ei și înlăturarea breșei astfel rezultate printr-o sinteză reparatoare. Se cunosc o serie de enzime ca endonucleazele sau ADN glicosilazele și unele ligaze care realizează astfel de reparații genetice. Unele mecanisme de excizie sunt generale și intervin ori de câte ori este detectată o eroare pe molecula de ADN iar altele sunt specifice și operează doar țintit pe anumite mutații.

4. **Recombinarea** în care după excizie, breșa este umplută cu un fragment de ADN preluat de la cromatida soră.

Mutațiile se fac cu o **rată** relativ constantă pentru fiecare specie. Astfel pentru ADN-ul nuclear uman această rată este de ordinul 10^{-8} pe pereche de baze pe generație.

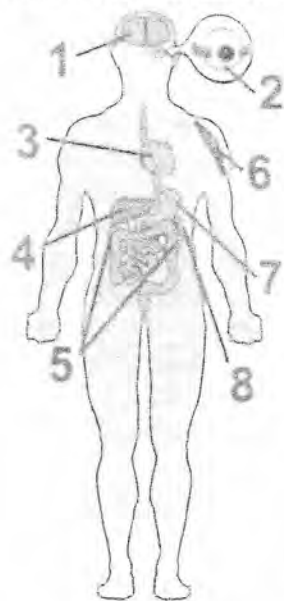
Mutațiile afectează și **ADN-ul mitocondrial**. Cum fiecare mitocondrie își are genomul ei (sub forma unei molecule circulare de ADN) o mutație poate afecta o mitocondrie dar nu și pe celelalte, (heteroplasmie) ceea ce complică mult modelul. De asemenea sunt unele modificări ale ADN-ului mitocondrial ce pot fi produse de mutații pe ADN-ul nuclear. Foarte important e faptul că modul de transmisiune al mutației mitocondriale este și el diferit și nu urmează legile lui Mendel. Nu trebuie să uităm că

numai mutațiile mitocondriale ale mamei se transmit. Ele afectează toți descendenții indiferent de sex.



Transmiterea pe linie maternă a AND-ului mitocondrial mutant

Multe mutații mitocondriale sunt tăcute, dar există și unele care generează boli uneori letale. În acest sens mutații mitocondriale pot fi responsabile de unele boli musculare grave, de unele forme de osteoporoză, de boala lui Alzheimer și cea a lui Parkinson.



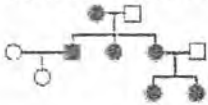
- 1. Sistem nervos:** convulsii, spasme, retard de dezvoltare, surditate, demență, AVC înainte de 40 de ani, defecte ale sistemului vizual, tulburări ale nervilor periferici;
- 2. Ochii:** ptoză, oftalmoplegie externă, orbire (atrofie optică, retinită pigmentoasă), cataractă;
- 3. Cord:** cardiomiopatie, tulburări de conducere;
- 4. Ficat:** insuficiență hepatică (puțin comună, îndeosebi la copii cu sindromul depleției de ADN_m);
- 5. Rinichi:** sindrom Fanconi (pierderea metabolitelor esențiali prin urină), mioglobinuria;
- 6. Mușchi scheletici:** slăbiciune musculară, intoleranță la efort, crampe musculare;
- 7. Tract digestiv:** reflux acid, vomă, diaree cronică, obstrucție intestinală;
- 8. Pancreas:** diabet.

Principalele sisteme și organe afectate în bolile mitocondriale

Din cele de mai sus este evident că transmitia efectelor mutațiilor mitocondriale nu urmează legile lui Mendel.

Menționăm că legile lui Mendel privind exprimarea în fenotip nu sunt urmate și în cazul mutațiilor din ADN-ul cromozomial, dacă ele se află pe cromozomii sexuali sau dacă exprimarea respectivă (boala sau infirmitatea) are o determinare prin mai multe gene.

Mutațiile mitocondriale au cum vom vedea au o deosebită importanță în studiile privind evoluția speciilor.

Teste diagnostice în bolile mitocondriale		
Tipul	Testul	Semnificație
Istoricul familial 	Examinări clinice sau pe baza datelor anamnestice (membrilor familiei)	Uneori poate indica o transmitere paternă, cu semne ușoare de boală la rudele neafectate: oboseală, statură mică, migrene.
Biopsie musculară 	1. Histochimie 2. Imunohistochimie 3. Biochimie 4. Microscopie electronică	Detectează proliferarea anormală mitocondrială și deficiența de citocrom C oxidaza (COX); Detectează prezența sau absența unor proteine specifice. Măsoară activitatea unor enzime specifice. Poate arăta anomalii ale mitocondriilor.
Teste sanguine enzimactice 	1. Nivelele lactatului și piruvatului 2. Creatininkinaza serică	Dacă sunt crescute poate indica o deficiență a transportului de electroni; Poate fi ușor crescută în bolile mitocondriale, dar de obicei în situațiile cu o depleție crescută de mitocondrii
Teste genetice 	1. Mutații cunoscute 2. Mutații rare sau necunoscute	Se poate utiliza o probă de sânge sau biopsie musculară (căutând în lista mutațiilor cunoscute) Se caută mutații rare, dar necesită și investigarea altor membrii ai familiei (tehnici mult mai scumpe și mai costisitoare).

6. Genomică

În capitolele precedente am văzut că structura, funcționarea și reproducerea organismelor vii se bazează pe instructaje de pe moleculele de ADN nuclear și mitocondrial cu ajutorul unui limbaj scris reprezentat de codul genetic ce folosește drept litere bazele azotate. Instructajele respective sunt alcătuite din *secvențe* de câte trei baze (codoni, triplete) numite **gene**.

Am văzut modul cum sunt alcătuite genele individual, cum se reproduc și cum se exprimă prin proteinele specifice a căror sinteză o dictează și am văzut că textele genetice ca orice text pot prezenta alterații numite mutații care conferă întregului sistem al genelor o flexibilitate și chiar o dinamică ce poate fi pozitivă (permițând adaptarea, microevoluția și chiar evoluția) sau negativă (determinând malformații, boli sau chiar moartea).

Totalitatea genelor dintr-o celulă a fost numită în 1920 de botanistul german Hans Winkler (1877-1945) **genom**. El cuprinde atât genele care sunt transcrise și traduse cât și cele ce nu codează din ADN-ul nuclear și cel mitocondrial și ansamblul său este studiat de **genomică**.

A nu se confunda genomul cu cariotipul care reprezintă totalitatea cromozomilor din nucleul unei celule.

Genomica este o subdisciplină ce permite caracterizarea moleculară a întregului genom (Griffith și col.). Este un domeniu esențial al geneticii contemporane.

Genomul poate fi studiat din punct de vedere **structural** (morfologic) sau **funcțional** (modul cum se exprimă).

Genomul uman cromozomial din punct de vedere structural este ca o colecție de 5000 de cărți fiecare de 300 de pagini conținând în total peste un bilion de cuvinte. Tot acest uriaș volum de informații se află înscris pe un set de 23 de molecule de ADN **în toate celulele organismului**. Lungimea ADN-ului din setul de cromatide ale unei singure celule umane

în interfază este de circa 2 m cu un diametru însă de numai circa 2,4 nm. Acest genom dispune de 3200 Mb.

O megabază (1Mb) este o lungime de ADN care cuprinde un milion de nucleotide sau de perechi de baze. În genomul uman corespunde la un centimorgan (1cM).

Stabilirea numărului genelor și identificarea lor sunt operațiuni extrem de dificile din cauza tehnicilor complicate necesare („gene finding algorithms”). Aceste operațiuni sunt mai puțin fiabile la eucariote decât la procariote/de ex. la bacterii).

Pe „imensul portativ” reprezentat de ansamblul moleculelor de ADN nuclear și mitocondrial se situează, ca notele dintr-un text muzical, genele.

Din punct de vedere structural unele gene sunt prezente într-un exemplar **unic**. Aceste gene unicat se pot grupa în familii (**familiiile genelor dispersate**). Genele unei astfel de familii conlucrează pentru exprimarea unei molecule proteice (de ex. ovalbumina este codată de o familie de trei gene, în timp ce histonele sunt codate de familii care conțin între 100 și **1000 de gene**).

Alte gene sunt prezente cu **copii** multiple (**gene repetitive**). Rostul acestor copieri este încă obscur. Probabil că ele asigură stabilitatea informației transmise de gena respectivă. Pe de altă parte numărul repetărilor are uneori o implicare funcțională. Astfel sunt boli (de ex. coreea cronică) ce se manifestă numai dacă numărul repetării genei responsabile depășește un anumit prag. Aceste copii pot fi grupate în ansambluri numite **tandemuri**. Unele gene copiate își pot pierde capacitatea de a se exprima. În acest caz este vorba de **pseudogene** un fel de gene *egoiste* care există numai pentru a exista fără să se angajeze în vreo funcție.

Genele codante sunt circa 20-25.000 în genomul uman ceea ce reprezintă circa 1,5% din totalul genelor.

În genom există însă și gene care nu au funcțiuni cunoscute. Acestea în general sunt grupate în tandemuri numite **sateliți**.

1) Unele forme de ADN satelit sunt scurte și se grupează în jurul centromerelor cromozomiale.

2) Alte grupaje de lungimi variabile (10-100 de baze) formează o clasă specială numită sateliți **VNTR** („Variable number tandem repeats”) sau ADN **minisateliți**. Sunt extrem de variabile realizând variante proprii pentru fiecare individ fapt pentru care sunt folosite pentru stabilirea amprente genetice și ca markeri.

3) O altă clasă de ADN repetitiv e formată de **microsateliți** sau sateliți **STR** („Short tandem repeats”) scurte de 4 baze folosiți ca markeri.

Printre aceștia se descriu elemente dispersate lungi LINE („Long interspersed elements”) cu o lungime de 1 la 5 kb și repetate de 20.000-40.000 de ori și elemente dispersate scurte SINE („Short interspersed elements”) printre care se află multe pseudogene.

Alături de genele funcționale, de pseudogene și de genele non funcționale se mai găsesc transpozonii și retrotranspozonii pe care i-am amintit în alt capitol.

La aceștia se mai adaugă porțiuni din molecula de ADN în care nu se pot identifica gene. Este **ADN-ul intercalar** a cărui rol este foarte obscur. S-ar putea să slujească pentru a despărți gene sau grupe de gene.

Genele cu funcții necunoscute, transpozonii și ADN-ul intercalar formează cea mai mare parte a genomului (85%).

Regiunile ce nu codează proteine și care nu au funcții reglatoare reprezintă o enigmă fascinantă a geneticii moleculare. Aceste gene numite de englezi „*junk DNA*” sunt în mare măsură **relicve** ale evoluției genomului. Am văzut că uneori este vorba de gene care cândva au fost funcționale dar care în urma evoluției și-au pierdut rolul dar totuși s-au transmis din generație în generație. Rămâne însă întrebarea de ce acestea se păstrează și nu se elimină dat fiind că prezența lor este un balast spațial dar și energetic în cursul diviziunii celulare? Sunt autori care susțin că aceste secvențe de ADN au „descoperit” o modalitate de a se menține și a se înmulți fără să trebuiască să muncească (să se exprime în genotip) și fără să aibă de suportat impactul selecției naturale. Ele formează ceea ce a fost denumit ADN-ul egoist (Griffiths).

Pentru mulți unele din aceste *secvențe enigmatice* par să fie o rezervă ce poate fi utilizată în anumite condiții; altele sunt un element stabilizator ele protejând genele operaționale mai ales

față de traumatismele mecanice din cursul unor diviziuni celulare (ca de ex. din cursul procesului de crossing over); în fine unele din ele par a avea funcții importante în special de tip regulator dar care încă nu au fost descifrate. Sunt cercetări care arată că pot interveni să repare rupturi ale lanțului ADN. În ansamblu putem spune că acest imens material este departe de a fi un simplu material de umplură sau numai rămășițele care au supraviețuit evoluției. Oricum sunt un domeniu important de cercetare care ne va oferi în viitor multe surprize.

Toate genomele indivizilor unei specii sunt **similare** dar **nu identice**. **Diferențele**, care nu afectează mai mult de 0,1% din genom, explică diferențele dintre indivizi. Aceste diferențe pot fi doar înlocuirea unei perechi de nucleotide dintr-o genă (single nucleotid polymorphisms - SNPs). O altă clasă de diferențe este constituită de variabilitatea numărului de copii ale diferitelor gene. Variabilitatea regiunilor repetitive este folosită - cum vom vedea - pentru stabilirea amprente genetice. De asemenea există variații individuale în ceea ce privește amplexarea componentei heterocromatice a cromozomilor (care însă conține foarte puține gene funcționale).

Unul din obiectivele genetice a fost să identifice cromozomii (cromatidele) și să facă și **hărțile** acestor cromozomi pe care sunt marcate locurile diferitelor caractere ereditare și ale genelor (mai ales ale celor responsabile de diferite malformații sau boli).

Aceste hărți la om se referă la cei 22 de cromomere autosomale și ale cromozomilor X și Y. Aceste cromatide am văzut că sunt identificate pe baza lungimilor lor diferite și că au fost numerotate în ordinea descrescândă a acestor lungimi de la 1 (cel mai lung) la 22 (de 10 ori mai scurt). De asemenea am văzut că în profază și metafază când apar cromozomii (prin duplicarea cromatidelor) aceștia au diferite forme (metacentrici, submetacentrici sau acrocentrici) ceea ce constituie un alt criteriu de identificare și clasificare.

1) Primele hărți cromozomiale (nu genetice) au fost întocmite de Alfred Sturtevant în 1913 (sub îndrumarea lui T.H.

Morgan) care a cartografiat distanțele dintre locurile de pe cromozom responsabile de unele caractere ereditare urmărind statistic efectele procesului de crossing over din cursul meiozelor asupra „linkajului” sau recombinării acestora. Trebuie subliniat că aceste hărți nu sunt niște reprezentări ale poziției „geometrice” a locurilor ocupate de gene pe o cromatidă. Ele sunt niște modele abstracte, niște constructe conceptuale care nu precizează decât **distanțele** dintre locurile implicate în exprimarea unor anumite caractere ereditare. Sunt **hărți meiotice prin recombinare**.

Pe aceste hărți se pot identifica niște repere punctuale (asemănătoare bornelor de pe anumite șosele). E vorba de „**markerii genetici**”.

Conceptul de marker este extrem de important în genetică.

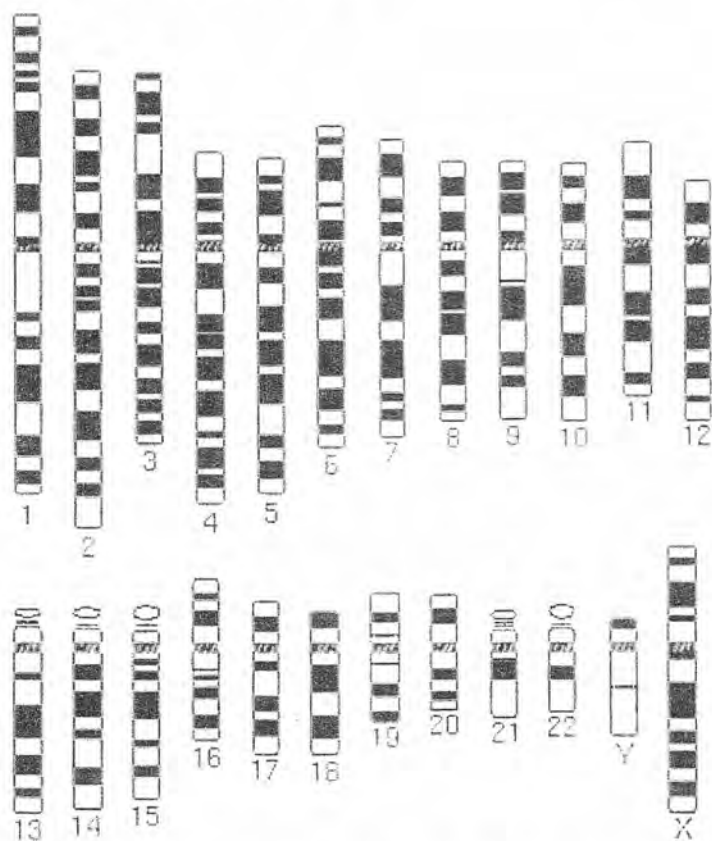
Inițial markerii au fost gene legate de expresii fenotipice ușor identificabile și localizabile. Acești markeri s-au dovedit a fi insuficienți. De aceea din 1980 se utilizează markeri reprezentați de secvențe de ADN polimorfe (cu variații multiple) heterozigote, codominante și neutre (a căror variații nu au expresie fenotipică) stabile, cu o localizare precisă, ușor de identificat (fără ambiguități) și a căror depistare necesită un cost acceptabil. (Bretting și Widrlechner)

Markerii fac parte din minisateliți, microsateliți, polimorfismele de lungimi ale secvențelor de ADN (SSLP), sau polimorfismele unor nucleotide singulare (SNP). Localizarea markerilor se poate face printre altele în mod mult mai precis folosind hibridizarea prin iradiere de celule umane cu celulele de șoarece sau tehnici complexe de clonare în care se folosesc gene suprapuse (overlapping) adică secvențe de ADN care codează mai multe polipeptide și secvențe de gene suprapuse numite *contigs*.

Folosirea markerilor a făcut din tehnica meiozei recombinante una din tehnicile de bază pentru realizarea hărților cromozomiale moderne.

2) A doua etapă în întocmirea hărților cromozomiale a fost determinată - așa cum am mai amintit - de descoperirea benzilor cromosomiale de către T.O. Caspersson (1910-1997) în 1997 care a permis întocmirea **hărților cromozomiale citogenetice** cu identificarea și denumirea benzilor.

Am văzut că în profază, orice cromozom este format din alipirea la nivelul centromerului a două cromatide surori, ceea ce îi conferă forma clasică de X cu două brațe mici (desemnate cu „p” de la „petit”) și două brațe lungi (desemnate cu „q” de la „queue”) fiecare din brațe terminându-se cu câte un telomer. Acești cromozomi când sunt colorați cu anumiți coloranți (un compus de quinacrină, colorantul Giemsa după digerare cu tripsină etc.) prezintă o serie de benzi transversale de grosimi și de intensități diferite distribuite în lungul brațelor cromozomilor. Există și benzi mai puțin evidente numite subbenzi. Aceste benzi sunt numerotate de la centromer către telomer și formează un sistem de repere (vizibile cu microscopul optic) în raport cu care se stabilește localizarea unei gene.



Benzi cromozomiale (Univ. din Washington)

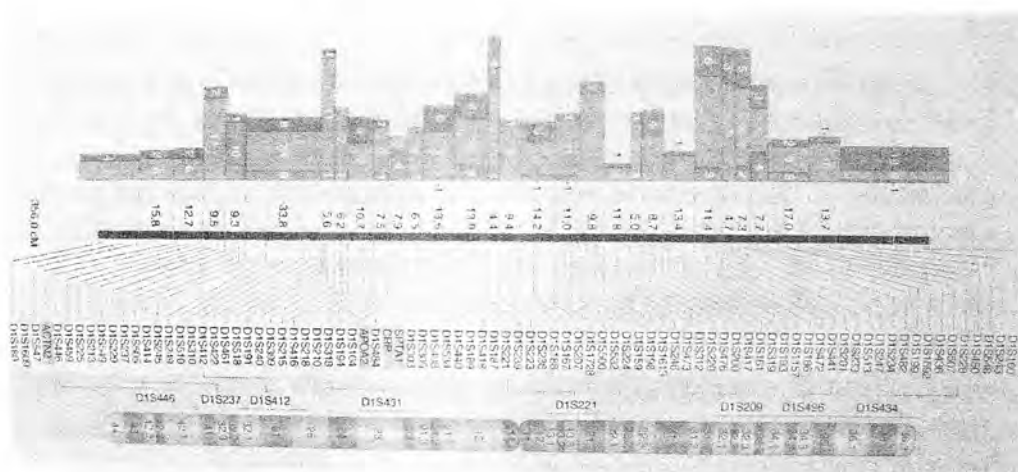
Astfel o genă situată la nivelul celei de treia benzi, de pe brațul lung al cromozomului 12 se notează 12 q 3. Simbolizarea 2 p 4, 3 reprezintă un loc așezat la nivelul benzii 4 și subbenzii 3 de pe brațul scurt al cromozomului 2. Telomerele (extremitățile cromozomilor) sunt notate p tel sau q tel (ex 12 p tel = telomerul de pe ramura mică a cromozomului 12) iar o localizare la nivelul centromerului este notată cu c (de ex. c3 = centromerul cromozomului 3).

3) Într-o cartografiere a genelor nu trebuie precizate numai benzile, ci și genele moleculare. Pentru aceasta există tehnici foarte complicate ce nu este cazul să fie prezentate aici.

În legătură cu genele s-a constituit un sistem de desemnare a lor prin denumiri sau simboluri care să fie univoce, universale și fără confuzii posibile. Pentru aceasta există un nomenclator universal și un set de reguli care stabilesc modul cum se compun numele sau simbolurile respective. Există și ghiduri pentru diferitele specii. Astfel există un ghid pentru om (Way H și col.). Simbolurile afectate cuprind doar litere mari latine și cifre arabe și derivă din numele (englez) descriptiv al genei, din denumirea locului sau regiunii ocupate de genă sau din denumirea sindromului sau bolii pe care le generează.

De exemplu gena "insulin dependent diabetes mellitus 6" este simbolizată IDM6; gena "lactat dehydrogenase" cu trei variante LDHA, LDHB și LDHC; gena sindromului "Allan-Hernon-Dudley Syndrome" AHDS ș.a.m.d. Dacă în numele respective există litere grecești în simbolul folosit se utilizează echivalentul latin. Astfel pentru „Galactosidase alpha” avem GLA și pentru „Galactosidase beta” avem GLB. Toate aceste reguli permit ordonarea lor alfabetică riguroasă.

Pe unele hărți cromozomiale se menționează și numărul de baze din fiecare fragment exprimat în megabaze.



**Harta unui cromozom cu genele respective și numărul de baze
(sursa: www...)**

În genomica structurală se folosesc scheme și hărți la scări diferite de la un cromozom întreg (cu un număr de ordinul milioanei de perechi de baze) trecând prin analizarea unor fragmente cu câteva sute de mii de perechi de baze până la fragmente cu câteva zeci de mii de perechi de baze.

Sunt și hărți pe care sunt marcate punctele de impact ale diferitelor gene de restricție care vom vedea sunt bisturiile folosite în ingineria genetică pentru a secționa la locul dorit molecula de ADN.

Deosebitul interes suscitât de cercetările de genetică moleculară au dus la inițierea programului de stabilire a **genomului uman** care să cuprinde  inventarul tuturor genelor din cariotipul lui Homo sapiens sapiens. Terminarea primei etape a acestui program a fost anun at  la 26 iunie 2000 de pre edintele Bill Clinton şi de primul ministru Tony Blair. Cartografierea ultimului cromozom a fost terminată în anul 2006 iar la 4 sept. 2007 J. Craig Venter a anun at terminarea inventarului tuturor secvențelor din cariotipul uman cuprinz nd 6 bilioane de baze. Rezultatele acestor cercetări sunt extraordinar de interesante  i utile iar datele respective sunt accesibile ele aparținând patrimoniului științific universal.

Cu titlul de curiozitate vom aminti că genomul omului din Neanderthal diferă de al nostru doar cu 0,5% iar cel al cimpanzeului cu 1,23%.

Studiul genomului implică și analiza **interacțiunii** dintre gene căci genele deși prin definiție acționează independent se influențează de multe ori între ele:

1) Cea mai clasică influență este **dominanța** în care la un heterozigot una din cele două alele existente se exprimă în fenotip iar cealaltă (alela recesivă) deși este prezentă nu se exprimă;

2) Uneori în cazul unui heterozigot ambele alele se exprimă realizând un compromis prin apariția unor caractere intermediare. În acest caz e vorba de o **dominanță incompletă**.

De exemplu în cazul hibridizării unei plante cu flori roșii cu una cu flori albe, la prima generație toate plantele descendente sunt roz. Evident la a doua generație $\frac{1}{4}$ sunt roșii, $\frac{1}{4}$ sunt albe și $\frac{1}{2}$ sunt roz.

3) Alteori tot în cazul unui heterozigot pot apare fenotipuri în care se exprimă concomitent ambele alele ceea ce definește **codominanța**.

De exemplu în cazul anemiei falciforme există două alele una ce se exprimă la homozigot prin anemie gravă și deformarea hematiilor și alta tot la homozigot prin globule roșii normale și fără anemie. La heterozigot globulele roșii în funcție de concentrația de oxigen pot fi normale sau falciforme.

4) În alte cazuri alela recesivă a unui cuplu de alele are și o acțiune letală. În acest caz homozigoții recesivi nu trăiesc. Este vorba de o **interferență letală**.

De exemplu la șoarece în cazul unei gene cu o alelă dominantă ce se exprimă prin culoarea cenușie a părului și cu o alelă recesivă ce se exprimă prin culoarea gălbuie a părului dar care are și o acțiune letală, hibridarea a două exemplare cu blană gălbuie dă în prima generație $\frac{1}{3}$ urmași cu blană cenușie (homozigoți dominanți) și $\frac{2}{3}$ cu blană gălbuie (heterozigoți). Lipsesc homozigoții recesivi.

O clasă de interrelații importante apar în cazul în care un anumit fenotip este determinat de un ansamblu de gene diferite independente (determinare poligenică).

5) Când într-un astfel de caz o genă elimină capacitatea de expresie a altei gene și se exprimă în locul ei, avem un proces de

epistază. Gena victorioasă se numește genă epistatică iar cea învinsă genă hipostatică. Gena epistatică poate fi recesivă sau dominantă.

6) Când două alele diferite recesive implicate în exprimarea aceluiași fenotip suferă mutații care le fac să exprime același fenotip mutant diferit însă față de cel sălbatic (dinainte de mutație) se întâlnesc prin hibridare în același genom ele pot realiza două situații diferite:

- În cazurile în care aparțin unor gene diferite ele se exprimă prin fenotipul sălbatic (se revine la expresia de dinainte de mutație) caz în care avem o **complementație** între cele două alele (pentru identificarea căreia s-au elaborat teste speciale de complementație).

- În cazurile în care aparțin aceleiași gene ele se exprimă prin fenotipul mutant caz în care între ele nu există complementație.

7) Când alela unei gene suprimă efectul mutant al *altei* gene care revine la exprimarea fenotipului sălbatic avem procesul de **supresiune**.

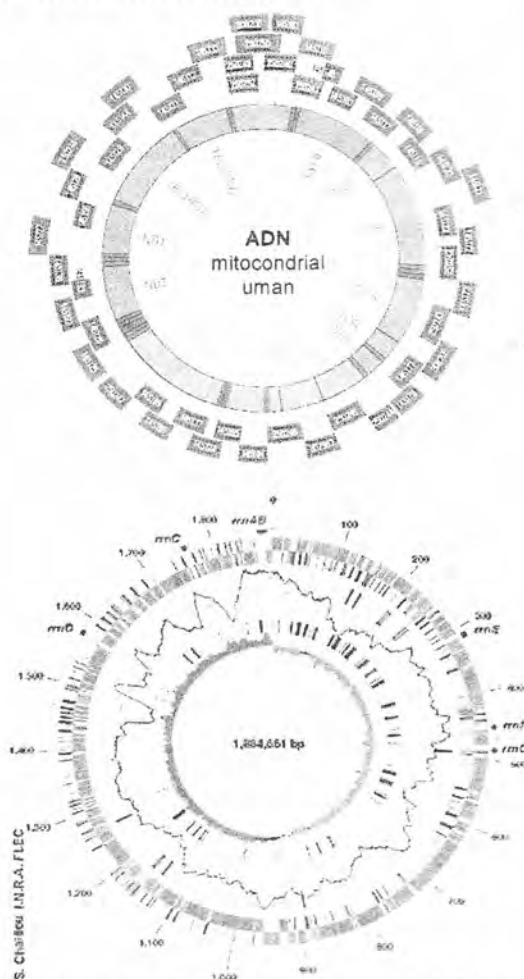
Nu trebuie confundată supresiunea cu epistaza.

Nu trebuie să uităm că pe lângă genomul cromozomial (nuclear) toate celulele eucariotelor animale (inclusiv omul) mai dispun cum am mai spus de un **genom mitocondrial** reprezentat de materialul genetic propriu acestor formațiuni subcelulare. Acest material genetic servește multiplicării și funcționării mitocondriilor care se pare că sunt - potrivit teoriei endosimbiotice - paraziți ancestrali care s-au adaptat devenind componente ale celulelor gazdă animale (cum sunt cloroplastele la plante).

Esențial este faptul că genomul mitocondrial nu se transmite decât **pe linie feminină**. Fiecare celulă nu conține decât genomul mitocondrial din ovulul mamei căci mitocondriile din spermatozoizi sunt extrem de puține și sunt distruse în momentul fecundării.

Genomul mitocondrial ca și cel al procariotelor este reprezentat de o singură moleculă spiralată de DNA care însă este

circulară. Această moleculă nu este îngrămadită ca cele de ADN nuclear în cromatide și nu este izolată de citoplasmă printr-o bariera cum este membrana nucleară.



Structura circulară a ADN-ului mitocondrial (sursa: [www...](#))

Are doar 16.569 de perechi de baze și dispune de gene ce codează 13 proteine, 22 de molecule de ARN t și 2 de ARN r. Regiunile mute (introni, "junk DNA") sunt extrem de reduse și genele repetitive sunt aproape absente. O celulă ou conține 100.000-1000.000 de molecule de ADN mitocondrial (ADN mt).

Cum vom vedea, deși implicarea ADN mt în realizarea fenotipului uman este foarte redusă, modificări ale acestui ADN pot genera unele boli foarte grave, e drept și foarte rare.

Evident că se pune întrebarea la ce folosește imensul efort de inteligență muncă și bani pe care l-a implicat descoperirea genomului uman și în paralel al genomului altor specii.

În afară de importanța lui academică datele respective sunt foarte importante în primul rând pentru **medicină** căci vor permite realizarea de indiscutabile progrese privind: diagnosticarea unor clase de boli (de ex. a celor heredo-familiare) sau a predispozițiilor pentru anumite afecțiuni; stabilirea riscurilor unor manifestări patologice; crearea rațională a unor noi medicamente (în general va impune noi direcții farmacologiei ajungându-se la o adevărată farmacologie genetică sau farmacogenomică) și în fine realizarea unor terapii genice. De asemenea cunoașterea mecanismelor biologice implicate în producerea unor boli (de ex. unor forme de cancer) va beneficia de pe urma imensei bănci de date realizată prin programul genomului uman.

Genomul uman va permite noi studii în domeniul **antropologiei**, privind diversitatea umană, evoluția și migrațiile umane.

O altă beneficiară va fi **psihologia** mai ales pentru studiul aptitudinilor, a personalității și pentru consiliere.

Identificările umane, în justiție (ex. stabilirea paternității) și criminologie (ex. identificarea vinovatului) vor profita și ele de pe urma acestui efort.

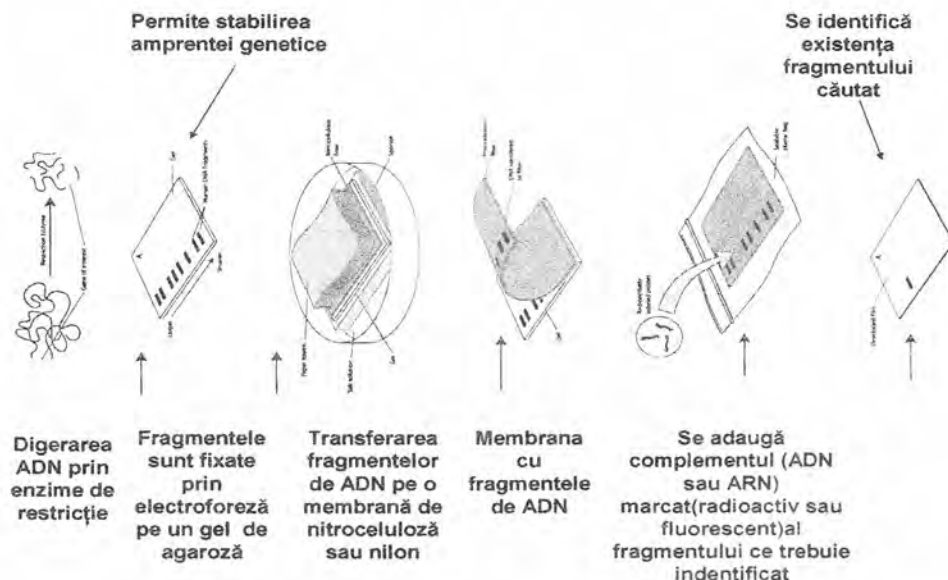
Aceste identificări sunt posibile deoarece fiecare ființă vie este un unicat determinat de factorii genetici. Unicitatea aceasta se regăsește și la nivelul genomului, căci fiecare ființă vie are un genom propriu diferit de cel al altor ființe.

Acest aspect a fost exploatat pentru stabilirea identității pe baza unor indicatori sau indici de recunoaștere la nivelul genomului. De asemenea, la nivelul lui se pot găsi indicatori care să permită stabilirea sau infirmarea unor legături de rudenie între două exemplare diferite (de ex. stabilirea paternității, unei filiații oarecare sau apartenența la o familie dată).

Identificarea acestor indicatori sau indici de recunoaștere stă la baza realizării **amprentelor** sau **semnăturilor genetice**.

Indicatorii respectivi nu se caută la nivelul genelor ce codează proteine sau a genelor reglatoare, ci la nivelul *secvențelor de baze inactive (junk ADN)* și **repetitive** adică la nivelul sateliților VNTR și STR.

Identificarea acestor variante și distribuția lor este cheia de boltă a realizării amprentelor genetice pe care le datorăm geneticianului englez sir Alec John Jeffreys (n. 1950) care a folosit-o prima oară în 1986 depistând un violator dintr-o grupă de 5000 de persoane.



Tehnica obținerii amprentei genetice

Stabilirea amprentei genetice este un proces laborios și costisitor deși prețurile substanțelor necesare au scăzut în ultima vreme. ADN-ul de cercetat este supus unei **fragmentări** ținute cu ajutorul unor enzime speciale care eliberează fragmentele dorite de STR sateliți. Aceste fragmente sunt de *dimensiuni variabile* la fiecare individ în funcție de *numărul de repetiții de secvențe de baze* din tandemuri. Iar această variabilitate *diferă* de la individ la individ.

Fiecare țară (sau laborator) utilizează un anumit set de microsateliți. Se folosesc 8-15 de obicei 13 regiuni (loci) de secvențe repetitive ceea ce conferă o uriașă fiabilitate căci

probabilitatea ca doi indivizi (care nu sunt gemeni monoziгоți) să aibă aceeași amprentă în acest caz este de $1/10^{18}$.

Pentru a avea o cantitate suficientă, aceste fragmente sunt supuse unui **proces de multiplicare în lanț**, cu ajutorul unei polimeraze (metoda **PCR** „polymerase chain reaction”) care sporește numărul fragmentelor de miliarde de ori.

Apoi variantele de fragmente respective (care au lungimi și greutate diferite) sunt supuse unei **separări** prin electroforeză pe un gel de aragoză sau prin electroforeză capilară. Fragmentele se grupează pe suportul respectiv în funcție de lungimea (greutatea) lor și grupurile sunt diferite ca mărime în funcție de numărul fragmentelor ce le conține fiecare din ele. Se obține astfel o distribuție caracteristică pentru fiecare individ formată dintr-o **coloană de liniuțe** de grosimi diferite fiecare liniuță corespunzând unei anumite grupe de microsateliți de aceeași lungime.

Pentru vizualizarea lor foițele cu aceste coloane sunt copiate pe o membrană de nitroceluloză sau nilon. Pe această membrană fragmentele respective se marchează radioactiv sau fluorescent.



Două exemple de identificare a amprentelor genetice

Amprentele obținute pot fi identificate prin comparare.

Vom vedea că prin studii cu astfel de metode s-au putut face importante progrese în domeniul antropologiei populațiilor și al paleoantropologiei.

Metoda PCR nu este singură. Mai există alte metode mai laborioase și mai puțin fiabile ca metoda AmpFLP sau RFLP. Se pot face amprente genetice pe cromozomul Y și pe genomul mitochondrial.

Stabilirea exhaustivă a genomului uman a fost un pas hotărâtor pentru a cunoaște determinarea genetică. Ideea de bază a fost că genomul dictează în mod univoc sinteza proteinelor plastice dar mai ales a celor operaționale, a enzimelor care sunt responsabile de gestiunea formelor și funcțiilor organismelor vii. Totuși trebuie să menționăm că această determinare nu este univocă deoarece sinteza proteinelor de către o secvență ADN se realizează cu variante mai ales în ceea ce privește organizarea spațială a moleculelor respective. Relațiile dintre gene și fenotip ca și cele dintre fenotip și gene sunt plurivalente. De aceea se ventilează ideea inițierii unui program de inventariere a tuturor proteinelor umane generate de genom (**proteomul**).

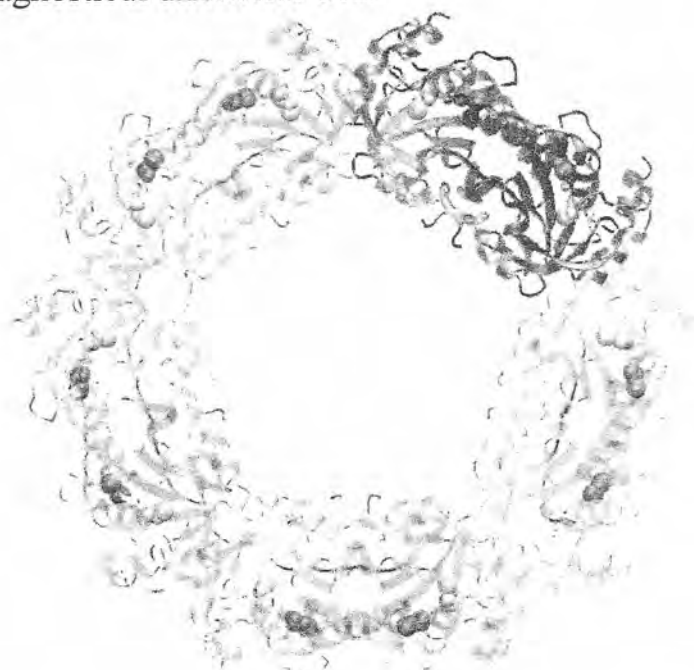
Termenul de proteom a fost creat de geneticianul australian Marc Wilkins în 1996 și se referă la toate proteinele și modificările lor generate într-un organism.

Proteomul este mult mai dificil de studiat căci nu este stabil și univoc în toate celulele ca genomul ci este diferit în diferitele celule și este într-o continuă modificare proteinele fiind extrem de dinamice căci nu depind numai de genom ci și de o serie de evenimente ce au loc în celule, de factori de mediu, temperatura etc.

Menționăm de exemplu că o omidă și un fluture sau un mormoloc și o broască au același genom dar seturi proteinice foarte diferite.

În acest sens proteinele pot suferi tot felul de modificări ca metilarea, oxidarea, acetilarea, glicosilarea, fosforilarea, nitrosilarea sau fixarea de ubiquitină. Importante sunt interrelațiile dintre proteine ca și identificarea diferitelor cascade de proteine ce caracterizează viața celulară. De proteine depind procesele de semnalizare biochimică ce au loc în interiorul

celulelor sau între celule și mediul ambiant. La acestea participă nenumărate enzime, hormonii, factorii de creștere, neurotransmițătorii, citokinele, neurotrofinele, mesagerii de ordinul II, ș.a. De asemenea este interesantă asocierea dintre anumite proteine și apariția unor boli (de ex. beta secretaza care generează o amiloid-beta-proteină implicată în apariția bolii lui Alzheimer). Astfel de proteine sunt biomarkeri ce pot fi folosiți pentru diagnosticul diferitelor boli.



O proteină

Studiul proteomului a fost denumit prin analogie cu genomică **proteomică**. Aceasta reprezintă o completare a genomice dar totodată a arătat că studiul chiar exhaustiv al genomului nu este suficient pentru a preciza toate problemele legate de ereditate.

Paralel se preconizează inițierea unui program care să determine diversitatea genomurilor umane ce va avea o importanță deosebită antropologică și medicală, a unui inventar al variațiilor genetice (*variomul*) și al tuturor structurilor celulare și subcelulare (*citomul*).

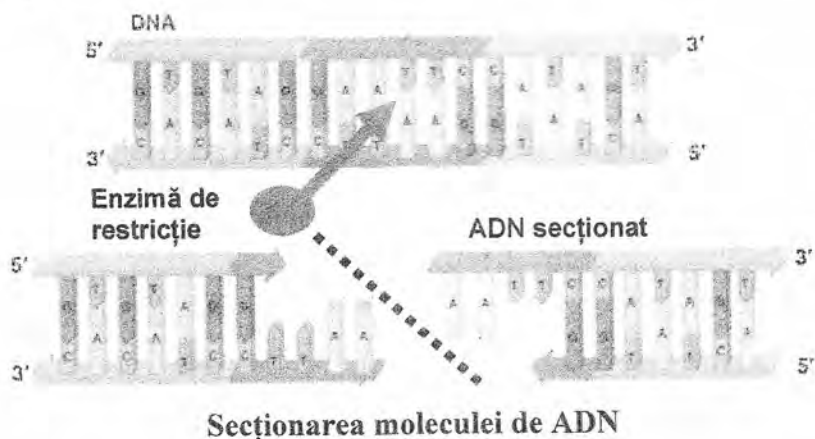
7. Ingineria genetică

Una din cele mai mari realizări ale omului modern este incontestabil posibilitatea sa de a acționa direct asupra genomului, de a modifica substanța vie în însăși esența ei.

În cursul istoriei umanității încă din neolitic când s-a început domesticirea animalelor și plantelor, omul a acționat asupra materialului genetic, însă numai indirect, prin metoda **hibridărilor selective**. Toate rasele și variantele de animale și plante realizate de agricultori și păstori nu sunt decât rezultatul manipulărilor genetice efectuate prin împerecheri gândite pentru un anumit scop.

Posibilitățile omului de a influența substanța vie au căpătat o dimensiune nouă și impresionantă odată cu apariția ingineriei genetice.

Ceea ce se numește inginerie genetică se referă la intervenții directe asupra ADN-ului. Ea este un imens succes al omului modern și a deschis perspective nebănuite până acum în agronomie, zootehnie, medicină și în anumite ramuri de producție.



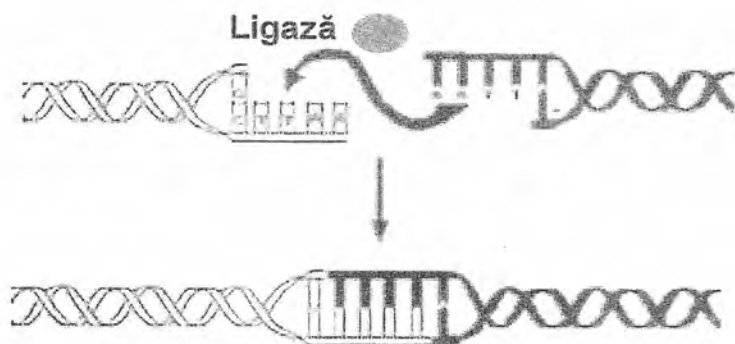
Cu toate acestea a stârnit și multe proteste generând chiar un important capitol de bioetică.

În linii foarte generale ingineria genetică își propune să execute un fel de microintervenții chirurgicale asupra moleculelor de ADN, scoțând dintr-o dublă-spirală un fragment pentru a-l îndepărta sau pentru a-l introduce în structura ADN-ului altei ființe. Pentru aceasta e nevoie de anumite „bisturie” cu care lanțurile de ADN să fie tăiate în locuri precise, și posibilitatea de a suda între ele fragmente de ADN.

Bisturiile respective sunt molecule active (enzime) care digeră sau mai exact rup lanțul de ADN în locuri precise recunoscând anumite și numai anumite secvențe de baze. Aceste bisturie sunt reprezentate de **enzimele de restricție** descoperite de Werner Arbers, în 1960 pentru care a luat în 1979 premiul Nobel împreună cu D. Nathans și H. Smith.

E vorba de niște enzime care taie - cum am spus - la un *anumit loc* (pe care-l recunosc), ambele lanțuri de ADN fără să lezeze bazele azotate. Cercetările de genomică au permis întocmirea unor hărți genetice pe care sunt marcate punctele unde se pot secționa moleculele de ADN și au precizat care sunt enzimele respective ce astăzi sunt fabricate industrial pentru nevoile laboratoarelor de inginerie genetică.

Folosind aceste enzime de restricție se poate secționa în două părți o moleculă de ADN la locul dorit. Cu două enzime însă se poate detașa din molecula de ADN un anume fragment (o secvență de baze bine determinată) ce poate fi apoi multiplicată (**clonată**) și utilizată pentru diferite scopuri. Printre altele dacă fragmentul respectiv conține o genă clonele sale pot fi păstrate într-o **bancă de ADN** sau o **bancă genomică**. La nivelul secțiunilor moleculele tăiate sunt într-un anume fel „lipicioase”.

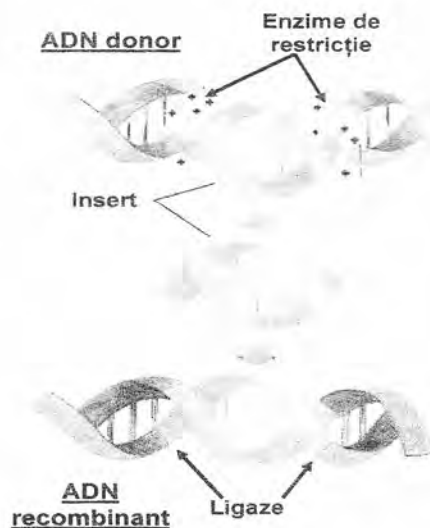


Sudarea a două fragmente de ADN

Sudarea a două fragmente de ADN se poate realiza tocmai datorită acestor calități lipicioase ale capetelor secționate. Procesul este facilitat printr-o altă clasă de enzime numite **ligaze** la descoperirea cărora au contribuit în special Martin Gellert și Minnie Bullock în 1970.

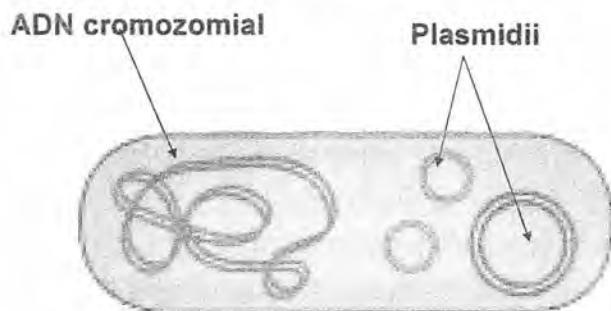
Aceste ligaze (numite uneori sintetaze) conectează între ele fragmente de ADN catalizând formarea unor legături carbon-carbon, carbon-hidrogen, carbon-oxigen, carbon-sulf, carbon-azot etc. cu consum de energie produs de ATP sau NTP.

Și ligazele de care este nevoie sunt astăzi accesibile contra cost.



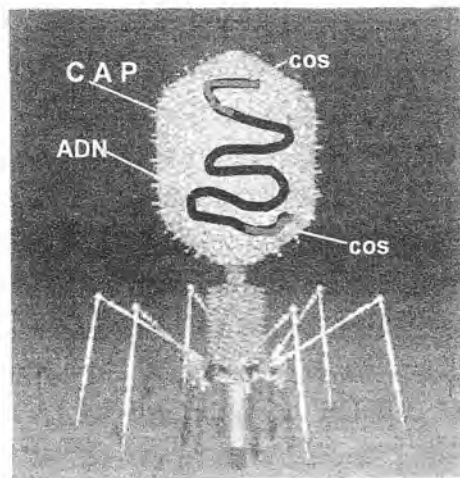
Construcția unui ADN recombinant

Plasmidele (numite astfel de J. Lederberg în 1952) sunt formații de material genetic extracromozomial care se găsesc în citoplasma bacteriilor unde apar sub forma unor structuri circulare cu unul sau două filamente de ADN. Pot fi singulare sau pot ajunge la câteva mii într-o bacterie. Sunt relativ mici căci dispun maximum de 200.000 de perechi de baze. Se încadrează în ceea ce geneticienii numesc **mobilom**. Sub acest nume se înțeleg toate componentele mobile ale materialului genetic al unei celule (cum ar fi de ex. transpozonii). Aceste plasmide sunt un fel de paraziți ai bacteriilor și se replică (se înmulțesc) independent de ADN-ul din cromozomii bacteriei respective. Plasmidele odată recombinate pot fi introduse (prin transfecție) într-o celulă ceea ce îi modifică genomul.



Bacterie cu plasmidii

Plasmidele nu sunt singurii vectori folosiți. Printre acești alți vectori se află bacteriofagii (mai ales **fagii lambda**) care sunt niște viruși ce infectează bacteriile. În capul (capsida) fagului se găsește împachetată o moleculă de ADN de circa 50 de kb. Mijlocul acestei molecule nu este implicat în procesul de multiplicare al fagului, de aceea poate fi excizat cu ajutorul unor enzime de restricție lăsând doar extremitățile moleculei de ADN numite terminații coezive sau **secvențe cos**. Între acestea poate fi inclus un insert provenit de la o altă moleculă de ADN.

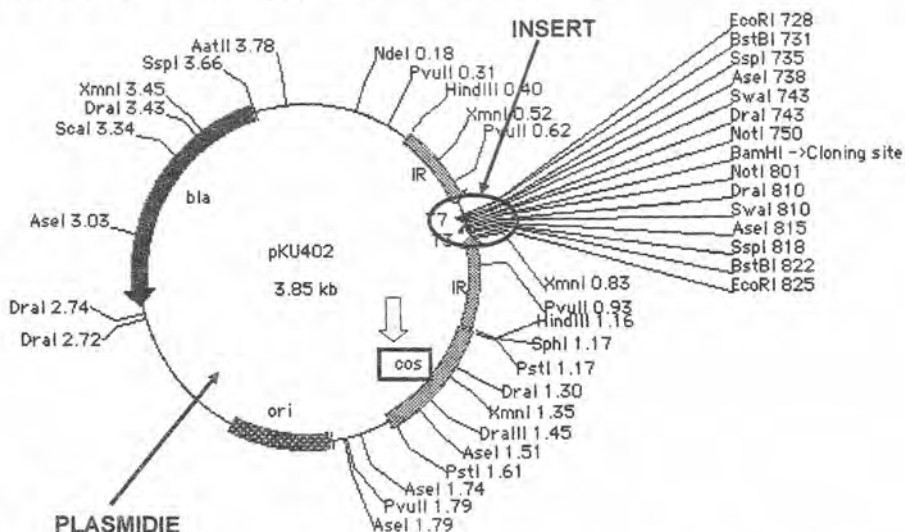


Bacteriofag

Odată obținut un astfel de recombinant bacteriofagul respective poate fi folosit ca vector și introdus (prin infecție) într-o celulă căreia îi aduce un nou material genetic.

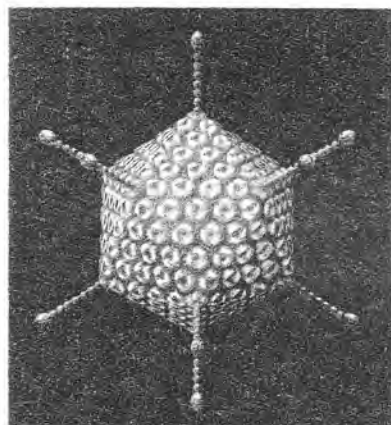
De exemplu se poate introduce într-o bacterie gena ce sintetizează insulina. Multiplicând apoi această bacterie se poate obține o mulțime de bacterii care fabrică insulină pentru nevoile diabeticilor.

Alți vectori folosiți sunt **cosmidele** descrise de Collins și Horn în 1978. Acestea sunt plasmide cărora li s-au adăugat secvențe cos de la un fag lambda ceea ce permite inserarea unui insert mult mai mare. Cosmida este apoi împachetată în capul unui fag care o transportă într-o altă celulă.

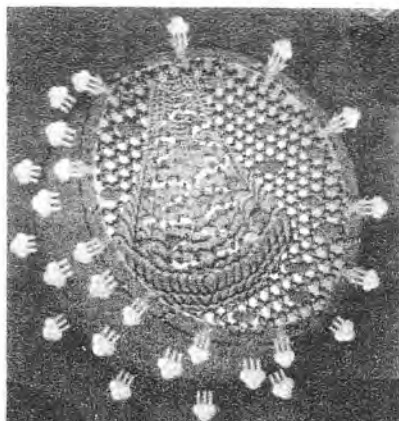


Cosmidă (plasmidă + cos + insert) (*avernitis.is.kitasato*)

Ca vectori sunt mult folosiți și unii viruși. Printre aceștia se află **adenovirusii** descoperiți în 1953 dar folosiți ca vectori din 1977 (F. Graham). Din molecula de ADN a virusului se excizează porțiunea centrală care conține și genele ce asigură multiplicarea și agresivitatea virusului. În locul acesteia se inserează o secvență de baze ADN realizându-se un ADN recombinant care este transportat de adenovirus în celula ce trebuie modificată genetic.



Adenovirus

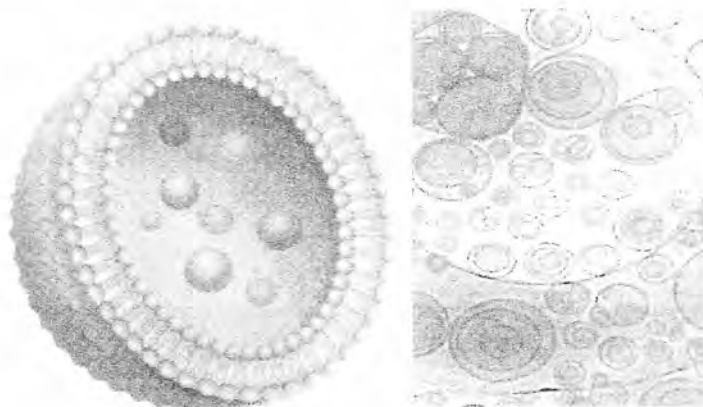


Retrovirus

Altă clasă de viruși vectori sunt **retrovirusii** (mai ales lentivirusii). Aceștia au un genom format din molecule de ARN (nu de ADN). Se prepară vectorul într-o celulă prin excizarea componentelor nocive din genom și apoi inserarea unei secvențe ARN obținută prin transcripția secvenței de ADN ce trebuie clonată. Vectorul astfel preparat este introdus (prin infecție) în celula țintă. Aici molecula ARN sub acțiunea unor enzime (retrotranscriptaze) generează o moleculă de ADN ce se integrează în ADN-ul din genomul celulei gazde care astfel este modificată genetic. ADN-ul viral integrat se numește provirus.

Se mai folosesc ca vectori și **liposomii** care sunt niște vezicule (de câțiva nm diametru) din citoplasma celulelor cu pereți fosfolipidici ce se pot introduce în celula țintă prin membrana acesteia. Se umple în prealabil liposomul cu

materialul genetic ce trebuie inserat după care se introduce în citoplasmă. Tehnica se mai numește **lipofecție**.



Liposomi

Cea mai simplă tehnică de a insera o secvență de ADN în genomul altei celule este să se folosească un **tun genetic** care bombardează celulele a căror genom trebuie modificat cu granule de aur sau tungsten de care sunt atașate plasmide cu genele respective din care unele pătrund în nucleul celulei țintă.



Tun genetic

Aceste transfecții și lipofecții se pot face în celulele unui organism complex, într-o levură (drojdie de bere) care este o Eucariotă sau într-o bacterie care este o Procariotă.

Ingineria genetică care este în plină dezvoltare își propune:

1. Să „construiască” o moleculă de ADN cu o secvență (în general o genă anumită) eliminată sau blocată din punct de vedere funcțional realizând un cariotip „**knock out**” (când expresiile unei anumite gene nu se mai produc). Este o tehnică folosită pentru a elimina o genă generatoare a unei manifestări patologice sau (în anumite studii moderne de farmacologie) pentru a crea un animal transgenic de experiență în a cărui organism nu se mai sintetizează o anumită substanță (de exemplu un anumit neurotransmițător sau un anumit tip de receptori membranari).
2. Să creeze un ADN cu o secvență suplimentară (formând un hibrid). Această nouă secvență permite celulei receptoare să sintetizeze o anumită moleculă, care îi este străină (de ex. de insulină - așa cum am mai spus) sau să supleze în unele cazuri patologice lipsa unei enzime determinată de absența genei necesare din genomul ființei bolnave (suferind de o afecțiune genetică ca de ex. deficiențele metabolice înnăscute). Un organism căruia i s-a inserat în genom o secvență ADN de la o altă specie se numește **transgenic**. Bacteriile, plantele sau animalele **knock-out** sau **transgenice** sunt exemple de **organisme modificate genetic** (G.M.O.) sau modificate prin inginerie genetică (G.E.O.). Crearea de GMO este unul din obiectivele de bază ale ingineriei genetice și implică și alte modificări decât cele knock-out sau transgenice.
3. Să înlocuiască într-o moleculă de ADN o secvență cu alta (o himeră) care cumulează efectele din cele două cazuri precedente și care poate fi inserat prin inginerie genetică într-un organism care devine un organism transgenic.
4. Să obțină un ADN care sintetizează molecule fluorescente ce pot fi apoi vizualizate prin tehnici speciale.

Ingineria genetică dintr-o tehnică de laborator a devenit acum o metoda cu largi aplicații. În primul rând continuă să fie folosită în cercetările de laborator ca metodă de lucru definind.

Cea mai vastă aplicație a ei este în domeniul agronomiei și zootehniei unde a dus la realizarea diferitelor specii sau organisme modificate genetic încă controversate. Această aplicație formează **ingineria genetică verde**. Cu o răspândire tot atât de mare este și aplicarea ei în diferite ramuri de producție din industria biochimică formând **ingineria genetică albă** (în industrie) și **cenușie** (în gestionarea deșeurilor). Extrem de interesante sunt însă aplicațiile **ingineriei genetice roșii** (pe animale cu sânge roșu) din medicină. Ele permit diferite testări genetice, fabricarea unor hormoni, obținerea de celule stem și de vaccinuri, edificarea unei farmacologii noi bazate pe animale transgenice și a deschis porțile spre o nouă formă de terapie cea genică.

Tot ingineria genetică a pus la punct tehnica reproducerii prin **clonare**. Am văzut că orice ființă eucariotă provine din doi părinți fiecare din ei contribuind cu câte un set haploid de cromozomi. În reproducerea prin clonare - care presupune o tehnologie foarte avansată - se obține o ființă nouă cu materialul genetic provenind de la un singur părinte. Cum acest material genetic al noii ființe nu mai suferă nici un mixaj el rămâne identic cu cel al părintelui său ca în cazul fraților gemeni univitelini (monozigotici) proveniți dintr-un singur zigot (ou).

De aceea relația dintre ființa ce a donat genomul său și nouă ființă creată în laborator este ambiguă căci este în același timp verticală de tip filiație, dar și orizontală de tip fratern.

În biologie se vorbește de o **clonare moleculară** ce constă în multiplicare unui fragment de moleculă de ADN (o genă, un fragment non-genic, un promotor etc.). Se identifică și se izolează fragmentul respectiv cu enzime restrictive, apoi se transferă fragmentul respectiv (insertul) într-un vector (de ex. o plasmidă) unde se fixează cu ajutorul unor ligaze iar acest recombinant se introduce într-o bacterie (ex. *E.colli*). Bacteria astfel genetic transformată se supune unui proces de multiplicare în urma căruia se obțin numeroase lanțuri de ADN conținând fragmentul clonat. Este un procedeu folosit de ex. în industria farmaceutică pentru sintetizarea de către bacterii a unor proteine

speciale (enzime, hormoni etc.). Înserarea secvențelor de ADN clonate se poate face însă și în celulele unui organism evoluat (inclusiv omul) pentru a modifica genomul.

Clonarea moleculară este astăzi una din tehnicile moderne de bază ale biologiei aplicative. Folosirea ei practică este multiplă. Vom da mai jos principalele ei aplicații în parte după Anders Sandberg:

1. Eliminarea defectelor genetice;
2. Eliminarea bolilor genetice;
3. Eliminarea unor trăsături de comportament sau de personalitate nedorite (agresivitate, alcoolism, consum de droguri, schizoidie, ciclotimie ș.a.);
4. Eliminarea unor componente din genom neutilizate sau indezirabile sau a unor transposoni inutili sau indezirabili;
5. Modificări cosmetice (culoarea părului, a ochilor, pielii etc.);
6. Adăugarea de trăsături desirabile (benefice);
7. Eliminarea unor componente din genom neutilizate sau indezirabile;
8. Mărirea producției de enzime antioxidante (de ex. superoxid-dismutase);
9. Ameliorarea activității telomerazelor care măresc rezistența organismului;
10. Creșterea capacității de corectare a erorilor ADN-ului;
11. Creșterea proceselor „anti aging”;
12. Producerea de noi molecule organice (vitamine, hormoni naturali sau artificiali, antibiotice etc.);
13. Crearea sau ameliorarea rezistenței organismelor față de otrăvuri;
14. Ameliorarea performanțelor organelor de simț (miros, vedere, gust);
15. Optimizarea metabolismului (prin crearea de enzime superactive);
16. Crearea de simptome artificiale care să semnalizeze debutul unor boli inițial asimptomatice (de ex. colorarea urinei la debutul unui proces canceros);

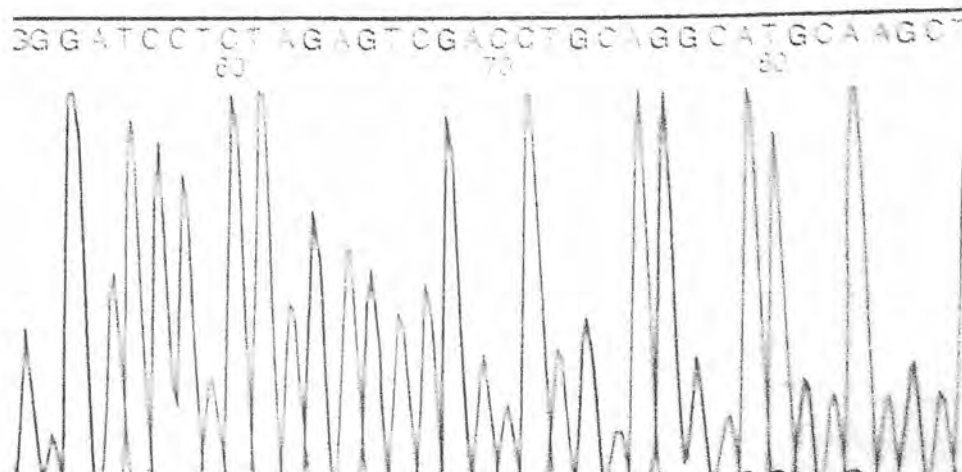
17. Marcarea genomului cu markeri ușor de citit.

Semnalăm că în afara tehnicilor bazate pe clonarea moleculară se preconizează pentru viitor tehnici mai sofisticate ca înlocuirea unui cromozom complet sau modificări la nivelul codonilor prin nanotehnologii.

O problemă interesantă și delicată, legată de ingineria genetică este **identificarea** unei secvențe de baze (eventual unei gene, unui promotoriu etc.) dintr-un lanț de ADN ce trebuie clonată.

Vizualizarea secvențelor de ADN este extrem de dificilă și laborioasă mai ales că numărul perechilor de baze sau a codonilor este extrem de mare.

O metodă constă în a fixa de fiecare bază un colorant fluorescent cu câte o culoare diferită pentru fiecare din cele patru baze (sau nucleotide) existente. Secvențele de baze astfel colorate sunt citite de un dispozitiv automat care le redă sub forma unui grafic unde fiecare bază apare cu culoarea ei.



Citirea automată a unei secvențe de baze de ADN

În general identificarea unui fragment de ADN se face indirect.

Se folosește un fragment clonat complementar dintr-o bancă de ADN, fragment care se numește o **sondă** care se marchează cu un element radioactiv. Apoi se ia molecula de ADN pe care trebuie identificată secvența respectivă și se separă prin încălzire cele două lanțuri. Unul din lanțuri se

fragmentează cu ajutorul unui set de enzime de restricție, iar fragmentele se separă prin electroforeză pe un gel. Fragmentul ce ne interesează este recunoscut de sondă care se fixează pe el și îi conferă un semnal radioactiv care este detectat printr-o radiografiere ce indică poziția fragmentului căutat pe gel.

Identificarea unei gene anumite cu ajutorul unei sonde (ce conține modelul genei respective într-un ADN recombinant) este o metodă folosită pentru a face diagnosticul unei boli genetice. Se caută gena respectivă (mai exact gena mutantă patologică) pe ADN-ul obținut din celulele exemplarului examinat.

În general se preiau celule din lichidul amniotic al embrionului sau din vilozitățile sale corionice

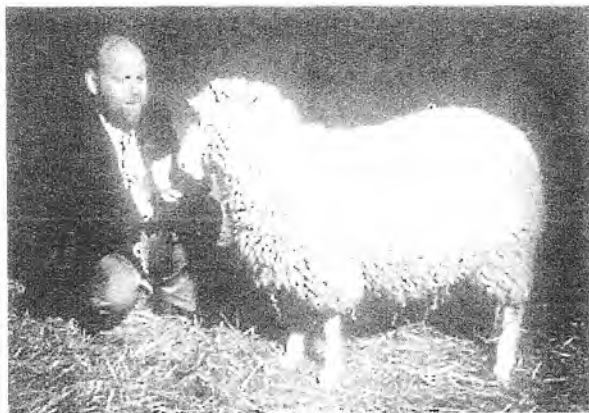
În afară de clonarea moleculară mai există o **clonare celulară** care constă în a obține populații de celule provenite prin mitoze dintr-o celulă inițială. În cazul organismelor unicelulare (de ex. bacterii) procedeul este foarte simplu și practicat de mult de microbiologi pentru a obține culturi. Clonarea celulară este extrem de dificilă atunci când este vorba să se cloneze o celulă dintr-un organism pluricelular cum ar fi formarea de culturi de neuroni).

Mult mai importantă este însă **clonarea de organisme** ceea ce este ceva diferit, mult mai complex și nou în istoria biologiei.

Termenul de clonare vine de la cuvântul grecesc clon (κλών) care înseamnă ramură.



Tong Dizhou



I. Wilmut și Dolly

Reproducerea prin clonare nu este un lucru foarte recent. Prin 1938 marele embriolog H. Spemann a prevestit că se vor face „experiențe fantastice” de procreație uniparentală. Termenul de clonare a fost lansat de J.B.S. Haldane în 1953 după ce R. Briggs și T. King au reușit prima clonare a unui animal (o broască) în 1952 pornind însă de la celule embrionare (rezultate printr-un proces de fecundare). Se pare că Haldane a preluat termenul de la botanistul H.J. Weber care l-a folosit în 1903 pentru a desemna o multiplicare asexuată la plante. Primul pește clonat (un crap) a fost realizat în 1963 de chinezul Tong Dizhou (童第周) denumit părintele clonării chineze. Primii șoareci au fost clonați de K. Ilmensee și P. Hoppe în 1981 iar prima oaie de S. Willadsen în 1984 toate folosind însă celule embrionare.

În 1997 a fost clonată prima oaie (Dolly) pornind de la **celule adulte** (nu embrionare) în institutul Roslin din Edinbourg de I. Wilmut și K. Campbell. În general se consideră această ultimă clonare drept prima clonare modernă în care se realizează o ființă cu un singur părinte. Înmulțirea prin clonare (uniparental) este un **mod natural** de reproduce, poate cel mai răspândit, căci îl întâlnim la toate ființele procariote și la unele eucariote monocelulare. De asemenea toate celulele unui organism se înmulțesc prin mitoză ce asigură o reproducere prin clonare celulară.

Înmulțirea prin clonare artificială a unui organism se bazează pe **transferul** într-o celulă ou din care a fost eliminat nucleul a unui nucleu provenit de la o **celulă somatică adultă** („**somatic nuclear cell transfer**” sau SNCT) care are o garnitură cromozomială diploidă.

Este ușor de văzut că noua ființă **nu poate fi o copie identică** a ființei de la care provine nucleul în primul rând nucleul provenind de la o celulă somatică a unei ființe adulte are un genom care a suferit unele modificări inerente vieții față de genomul celulei ou inițiale a donorului (printre care o eroziune a telomerelor cromozomiale ca și remanierile determinate de procesul de diferențiere). Apoi celula ou dispune de mitocondrii care conțin un material genetic diferit de cel al donatorului

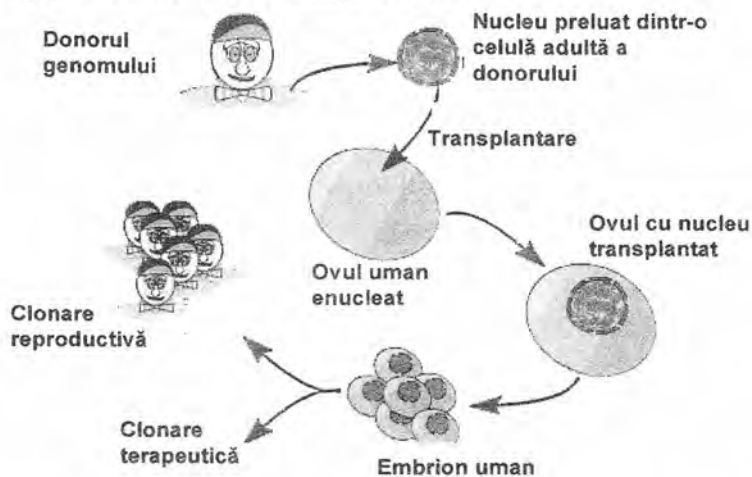
nucleului. Ideea identității absolute dintre clonă și donatorul genomului ei este un mit fără bază științifică. În realitate o ființă clonată provine dintr-un donator de citoplasmă (care își impune printre altele materialul genetic mitocondrial) și unul de nucleu (care dispune de un material genetic cromozomial propriu). Chiar dacă ar fi o identitate absolută a materialului genetic exprimarea în fenotip nu poate fi absolut identică deoarece procesele moleculare determinate de gene nu sunt riguros univoce și sunt influențate de factori de mediu.

Clonarea se poate face cu două scopuri.

În **clonarea terapeutică** fundamentală (pentru cercetare) sau aplicativ (pentru tratament) se obține un embrion care încă în starea de blastulă (cam la a patra zi de la fecundare) este sacrificat pentru a se prelua celulele din care este format (numite blastocite). Sunt celule primordiale nediferențiate - numite **celule stem** - dar care dispun de posibilitatea de a se diferenția în oricare din tipurile organismului respectiv. Din acestea prin tehnici complicate de stimulare în medii speciale cu factori hormonal de creștere se pot obține celule adulte diferențiate și chiar organe folosite pentru studii privind dezvoltarea umană dar și drept **grefe** pentru vindecarea unor boli cu determinare genetică. Aceste grefe pot fi folosite pentru a introduce în organismul grefat o genă care-i lipsește sau care este un mutant patologic. Pentru aceasta însă celulele stem trebuie să dispună de gena deficitară sau alterată a bolnavului. Uneori această genă este introdusă prin clonare moleculară în celula stem grefată care devine o celulă transgenică ce permite importul în organismul bolnav al genei curativ.

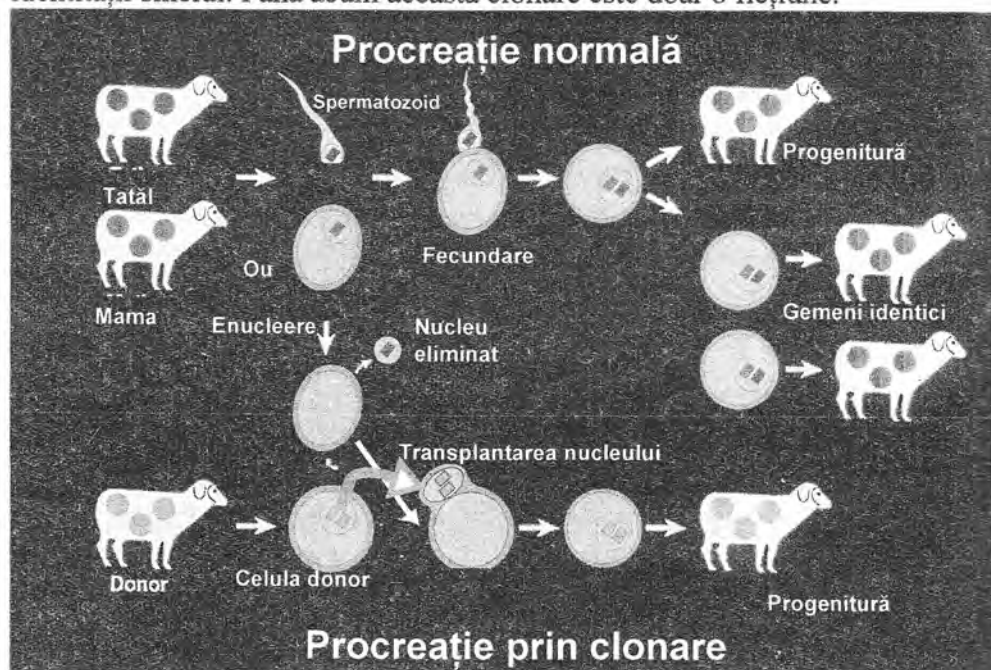
Transplantul acesta al unei noi gene se poate face în genomul celulelor germinale ceea ce permite transmiterea genei inserate generațiilor viitoare (**terapie genetică germinală**) sau numai unei categorii de celule somatice (**terapie genetică somatică**) care corectează aspectul patologic numai al exemplarului respectiv fără de posibilitatea de a transmite gena curativă descendenților.

În **clonarea reproductivă** embrionul este lăsat să se dezvolte până ce devine o ființă adultă.



Principiul clonării

S-a mai discutat despre o **clonare de înlocuire** care constă în clonarea unui corp uman în care apoi se transpune creierul unui adult a cărui corp era devastat de o afecțiune gravă. Unii au susținut doar transferarea acelor porțiuni din creier care sunt implicate în memorie și conservarea identității sinelui. Până acum această clonare este doar o ficțiune.



Ambele tipuri de procreație normală și prin clonare

Trebuie să specificăm că până în prezent nu s-a realizat nici un experiment de clonare umană reproductivă. E drept că au circulat știri despre astfel de realizări care nu au fost însă niciodată confirmate. Ele au fost vehiculate în special de **mișcarea realiană** a lui Claude Vorilhon (care susține că toate ființele terestre sunt rezultatul unor inginerii genetice realizate de niște extraterestri) și de societatea de clonaj uman **Clonaid** a lui Brigitte Boisselier care s-au compromis prin mediatizări nedovedite.

Un nou domeniu de aplicare a clonării ar fi cel al reconstituirii speciilor dispărute folosind ADN-ul din fosile. Acesta, teoretic, ar putea fi transplatat în celula ou a unui animal prezent. Rămâne de văzut cât de bine sunt conservate moleculele de ADN fosile. Se cunosc molecule de ADN de la unele insecte vechi de 40.000.000 de ani. Subiectul este fascinant și a generat o serie de romane și filme de „science fiction” cu referiri speciale la reconstituirea dinosaurilor din Cretacic.

Clonarea reproductivă este unul din procedeele folosite de oamenii de știință care a fost și este extrem de contestat. Crearea unei ființe umane prin procedee complet diferite de cele naturale a constituit pentru mulți o agresiune culturală pentru care societatea umană nu este pregătită să-i facă față. De aceea este interzisă în multe țări dintre care majoritatea sunt la un înalt nivel de dezvoltare.

Nici clonarea terapeutică în ciuda posibilităților de vindecare a unor boli astăzi incurabile pe care o oferă nu a scăpat (cum vom vedea în ultimul capitol) de interdicției culturale, mai ales din partea teologilor. De aceea acest procedeu este și el interzis în unele state ale lumii. E drept că poziția față de clonarea terapeutică este mai tolerantă decât cea față de clonarea reproductivă.

Există un demers filosofic care își are originile în special în scrierile lui Fr. Nietzsche cu privire la conceptul de **supraom**. Această filozofie numită **transhumanism** sau **extropianism** preconizează precipitarea prin mijloacele științelor moderne prezente dar mai ales viitoare a unei continuări a evoluției și crearea unor specimene de supraoameni. (cu o durată de viață mult mai lungă, cu posibilități de adaptare la mediu terestru și extraterestru mult mai eficiente, cu o inteligență superioară și în general aptitudini cognitive mult sporite și cu posibilitatea de control al afectivității, al

comportamentului și al trăsăturilor de personalitate mult mai perfecționate. Realizarea acestui obiectiv este considerată de unii ca fiind posibilă cu ajutorul bionice (a hibridizărilor cibernetice om-mașină) dar mai ales prin ingineria genetică. Evident că pentru moment această aplicare a ingineriei genetice este încă din domeniul ficțiunilor științifice.

8. Genetică populațională

Una din direcțiile cele mai interesante de cercetare genetică este reprezentată de **genetica populațională**. De astă dată numai e vorba de studii pe indivizi singulari sau împreună cu rudele lor apropiate ci de cercetări efectuate pe grupuri (colectivități) mari. Este o orientare nouă începută în prima jumătate a secolului XX având drept principali pionieri pe Sewall Wright (1889-1998), Sir Ronald Fisher (1890-1962) și mai ales pe J.B.S. Haldane (1892-1964).

Genetica populațională ia în considerare deosebirile morfologice, funcționale sau ale genomului dintre indivizii unei populații date și analiza lor statistică. Prezența acestor deosebiri definește variabilitatea unei populații care se poate constata la nivelul fenotipului sau al genotipului. Diversitatea fenotipică este mult mai ușor de studiat. De ex. se pot lua în considerare culoarea irisului, a părului sau a grupelor sanguine din sistemul MN. În schimb deosebirile din genom necesită tehnici dificile și uneori foarte costisitoare.

Reamintim că genomul se exprimă prin anumite caractere morfologice sau funcționale care definesc fenotipul. Aceste caractere sunt determinate de gene care sunt constituite din secvențe de baze din ADN. O genă însă poate avea **mai multe variante**. Aceste variante - am văzut - că au fost numite **alele** și că depind de configurația secvențelor de baze din genă. Toate alelele care sunt versiuni ale unei gene ce ocupă același loc pe același cromozom. La toate ființele umane (care au cariotip diploid) există pentru fiecare tip de cromozom două exemplare unul de la tată și unul de la mamă, iar fiecare genă este prezentă printr-o alelă pe fiecare din cei doi cromozomi respectivi. Fiecare exemplar uman dispune deci simultan pentru o anumită genă de **două alele** (una paternă și una maternă) care pot fi identice (homozigotie) sau diferite (heterozigotie) și să nu uităm că fiecare din ele poate fi dominantă sau recesivă.

Genetica populațională se ocupă în primul rând de **distribuția statistică** a alelelor într-o colectivitate dată (frecvențelor alelelor). Apoi studiază **variațiile** acestei distribuții în timp dar și în spațiu. (Griffits și col.).

Variația genetică se poate descrie cu ajutorul frecvențelor alelelor dar și prin nivelul heterozigoției (frecvența heterozigoților).

Variația genetică ce constituie obiectul de studiu al geneticii populaționale se datorează **polimorfismului indivizilor unei populații, polimorfism care poate fi fenotipic sau la nivelul genomului.**

Polimorfismul genetic se manifestă prin prezența într-o populație a cel puțin două alele pentru o anumită genă (o alelă și o contraalelă). Polimorfismul genetic se poate manifesta.

1. la nivelul cromozomilor (mai ales la plante) prin cromozomi supranumerari, translocații sau inversări;
2. la nivelul ansamblului secvențelor de baze ale ADN-ului;
3. la nivelul doar al locurilor de restricție de pe ADN (unde atacă enzimele de restricție - acele bisturie genetice folosite în ingineria genetică);
4. la nivelul secvențelor punctuale ce definesc o genă mai ales cele ce afectează doar o bază (sau un nucleotid) caz în care avem un polimorfism SNP („Single Nucleotid Polimorfism” sau SNP supranumit „snip”;

S-au mai descrise polimorfisme ale proteinomului (la nivelul proteinelor exprimate de anumite gene) și a unor caractere imunologice (legate de sistemul grupurilor sanguine AB0 sau al complexului H la al complexului de compatibilitate tisulară).

Cum am mai spus genetica populațională inventariază și calculează distribuția statistică a diferitelor variante fenotipice și genotipice dintr-o populație dată.

Inițial s-a crezut că datorită împerecherilor sexuale aleatorii într-o populație dată în cursul succesiunii generațiilor polimorfismele dispar și se ajunge la o uniformitate alelică. Un statistician scoțian, Udny Yule, susținea în 1902 că în succesiunea generațiilor genele dominante vor elimina complet genele recesive ceea ce a nemulțumit pe unii geneticieni ca E. Castle (1903), K. Pearson (1903) și Reginald Punnet (cel cu

Genetica populațională se ocupă în primul rând de **distribuția statistică** a alelelor într-o colectivitate dată (frecvențelor alelelor). Apoi studiază **variațiile** acestei distribuții în timp dar și în spațiu. (Griffits și col.).

Variația genetică se poate descrie cu ajutorul frecvențelor alelelor dar și prin nivelul heterozigoției (frecvența heterozigoților).

Variația genetică ce constituie obiectul de studiu al geneticii populaționale se datorează **polimorfismului indivizilor unei populații, polimorfism care poate fi fenotipic sau la nivelul genomului.**

Polimorfismul genetic se manifestă prin prezența într-o populație a cel puțin două alele pentru o anumită genă (o alelă și o contraalelă). Polimorfismul genetic se poate manifesta.

1. la nivelul cromozomilor (mai ales la plante) prin cromozomi supranumerari, translocatii sau inversari;
2. la nivelul ansamblului secvențelor de baze ale ADN-ului;
3. la nivelul doar al locurilor de restricție de pe ADN (unde atacă enzimele de restricție - acele bistrucii genetice folosite în ingineria genetică);
4. la nivelul secvențelor punctuale ce definesc o genă mai ales cele ce afectează doar o bază (sau un nucleotid) caz în care avem un polimorfism SNP („Single Nucleotid Polimorfism” sau SNP supranumit „snip”;

S-au mai descris polimorfisme ale proteinomului (la nivelul proteinelor exprimate de anumite gene) și a unor caractere imunologice (legate de sistemul grupurilor sanguine AB0 sau al complexului H la al complexului de compatibilitate tisulară).

Cum am mai spus genetica populațională inventariază și calculează distribuția statistică a diferitelor variante fenotipice și genotipice dintr-o populație dată.

Inițial s-a crezut că datorită împerecherilor sexuale aleatorii într-o populație dată în cursul succesiunii generațiilor polimorfismele dispar și se ajunge la o uniformitate alelică. Un statistician scoțian, Udny Yule, susținea în 1902 că în succesiunea generațiilor genele dominante vor elimina complet genele recesive ceea ce a nemulțumit pe unii geneticieni ca E. Castle (1903), K. Pearson (1903) și Reginald Punnet (cel cu

tablele Punnet) care a rugat pe matematicianul Hardy să se ocupe de această problemă. Acesta a publicat în 1908 o demonstrație potrivit căreia distribuția statistică a alelelor (sau polimorfismelor) rămâne constantă în succesiunea generațiilor dacă împerecherile din populații respectivă se fac aleatoriu. În același an și fizicianul german W. Weinberg a ajuns la aceleași concluzii. Așa s-a născut legea sau principiul Hardy-Weinberg. Această stabilitate se menține deși împerecherile sunt aleatorii, dar și selecția ovulelor și spermatozoizilor pentru fecundare ca și procesele de crossing over sunt și ele tot întâmplătoare. Această stabilitate are o bază matematică și exprimă **echilibrul genetic al unei populații**.

Ar fi inutil să descriem modelul matematic respectiv. Vom menționa că dacă fiecare genă dispune de două alele A și a a căror frecvențe respective sunt p pentru A și q pentru a. Subzistă relația $p^2 + q^2 + 2pq = 1$ ce exprimă echilibrul genetic într-o populație ideală cu condiția ca $p + q = 1$. Pornind de la aceste expresii se poate demonstra stabilitatea sau echilibrul genetic în succesiunea generațiilor. Datorită segregării mendeliene împerecherile *întâmplătoare* duc la echilibru genetic după o singură generație (Griffiths și col.).

Într-o formulare mai complexă a echilibrului genetic se iau în considerare și probabilitățile de viabilitate W așa că apar expresiile p^2W_{AA} , q^2W_{aa} și pqW_{Aa} .

Acest echilibru poate să fie perturbat de o serie de factori. Unii factori implică **apariția de noi alele** în patrimoniul genetic al unei populații prin mutații sau imigrații, ceilalți se datoresc unor mecanisme ce duc la **noi distribuții statistice** a alelelor deja existente.

Factorii care îmbogățesc patrimoniul genetic sunt:

1) Genomul unui individ - cum am mai spus - poate suferi **mutații**, care pot fi benefice, malefice sau neutre. Aceste mutații în condiții normale apar extrem de rar și cu o oarecare frecvență stabilă. Rata de mutații la om este de 10^{-4} – 10^{-6} pe bază și pe generație în cazul cariotipului nuclear și de $2,7 \times 10^{-6}$ – 3×10^{-5} pe bază și generație (de 20 de ani) pentru genomul mitocondrial.

Se mai pot considera și alte rate: 10^{-6} – 10^{-7} pe genă și pe an sau $2,9 \times 10^9$ pe bază și pe an.

Evident că aceste mutații produc modificări în frecvența diferitelor alele. Menționăm însă că se produc și *mutații recurente* care refac între anumite limite echilibrul. Importanța mutațiilor depinde de faptul dacă ele influențează negativ sau pozitiv capacitatea de reproducere ("biological fitness").

Modificările echilibrului genetic prin mutații sunt minime din cauza apariția lor extrem de rară.

Amintim că mutațiile pot fi produse prin mecanisme endogene la nivelul genomului dar și prin factori de mediu ce acționează și modifică genomul celulelor germinale.

2) **Imigranții** care „invadează” o colectivitate vin cu materialul lor genetic și îl „injectează” în structura genetică a grupului gazdă schimbând pentru prima generație echilibrul genetic care se instaurează apoi cu o altă structură statistică pentru generațiile viitoare (dacă nu se ivesc noi valuri imigrante). Este vorba de o difuziune orizontală a materialului genetic invadant într-o populație.

Cei mai importanți factori pentru evoluția ființelor vii sunt factorii care schimbă dispersia statistică a alelelor.

3) Un factor important care modifică echilibrul genetic al unei populații este **selecția naturală**. Ea se efectuează printr-o interacțiune între mediu și fenotip (ființa ca atare). Rezultatele acestei confruntări depind de capacitatea fenotipului de a face față condițiilor de mediu, de a asigura supraviețuirea individului (viabilitatea) și de a avea urmași („biological fitness”). Această capacitate a fenotipului definește **valoarea adaptativă** a alelelor implicate. S-a constatat și se poate demonstra matematic faptul că într-o populație dată frecvența alelelor cu putere adaptativă mare crește în succesiunea generațiilor (**selecție pozitivă**) în timp ce alelele cu putere adaptivă mică sau zero (letale) diminuează (**selecție negativă**). Așadar desfășurarea procesului de selecție nu depinde decât de valorile adaptative relative ale alelelor. Viteza modificărilor depinde de diferențele dintre valorile adaptative ale alelelor, dar și de frecvența heterozigoților. S-a putut preciza totodată că o alelă care este frecventă își modifică rapid frecvența

în cursul selecției în timp ce o alelă care este foarte rară este foarte greu de influențat.

Din cele de mai sus rezultă că metodele de eugenie care urmăresc dispariția alelelor recesive ale unor boli prin împiedecarea reproducerii celor bolnavi nu poate da rezultate. Ar trebui împiedecată și reproducerea heterozigoților care poartă alela respectivă, însă la care aceasta nu se exprimă (Griffiths și col.). Mai rezultă și faptul că dacă nu există diferențe de valori adaptative selecția nu se produce și avem o **neutralitate selectivă**.

Nu trebuie să uităm că există și o **selecție artificială** realizată prin hibridări dirijate în agricultură și zootehnie încă din Neolitic și recent de cercetători în laboratoare și care schimbă echilibrul genetic. Este unul din mecanismele influenței antropice asupra ecosistemelor.

4) Una din condițiile care asigură menținerea echilibrului genetic conform principiului lui Hardy-Weinberg este ca împerecherile să se facă cu totul **întâmplător** fără de preferințe sau interdicții. Este modelul **panmixiei**. Când acest caracter aleatoriu este violat și împerecherile **nu mai sunt strict întâmplătoare** legea nu mai funcționează și echilibrul genetic se schimbă.

Astfel de violări se întâlnesc mai ales când împerecherile sunt sistematic **consanguine** cum se petrece în unele societăți **endogame**. Aceasta înseamnă că partenerii au un înaintaș comun destul de apropiat. Ca urmare avem o creștere a frecvenței alelelor homozigote. Acest lucru are consecințe importante pentru structura genetică a populației. Printre altele poate duce la o creștere a afecțiunilor recesive. Creșterea față de prevederile principiului lui Hardy-Weinberg a frecvenței homozigoților prin împerecheri endogame se numește homozigoție de filiație sau coeficient de consanguinitate.

Tot o violare a panmixiei este realizată prin **selectare sexuală** bazată pe anumite caractere-model ale partenerilor (de ex. înalți, blonzi, studio și etc.) sau pe consiliere genetică. Se poate ajunge la împerecheri homogame când partenerii se aseamănă sau heterogame când sunt diferiți. Împerecherile homogame duc și ele la o creștere a numărului homozigoților.

5) Alt factor perturbant este reprezentat de **colectivitățile mici izolate** (*izolatele genetice*) ce apar din motive geografice, culturale sau religioase. Nu trebuie să uităm că o colectivitate mică se formează în general prin detașarea unui grup restrâns de membri dintr-o colectivitate mai mare care se izolează prin emigrare pe o insulă (de ex. insula Tristan da Cunha a cărei populație provine dintr-o singură familie scoțiană ce s-a stabilit aici în 1817), într-o altă zonă geografică (de. ex cei 2600 de emigranți care au dus la formarea populației Quebecului din Canada) sau s-au izolat într-un spațiu cultural exclusivist (de ex. comunitatea Amish din SUA). Aceste grupuri evident nu conțin toate alelele grupului mare ceea ce face ca structura statistică genetică a noului grup să fie din start diferită și să se transmită astfel generațiilor viitoare. La aceasta se adaugă apoi efectele frecvențelor împerecheri endogamice care sunt cu atât mai numeroase cu cât izolatele sunt mai mici. Ele duc la o creștere a homozigoției și a frecvenței alelelor rare. Este ceea ce a fost numit **efectul fondatorului** descris de E. Mayr în 1952. Un efect asemănător se poate întâmpla când populația unei regiuni scade dramatic în urma unei epidemii, unor catastrofe geologice, unor schimbări importante și durabile de temperatură etc. Este ceea ce s-a numit **efetul gâtului de sticlă** care este o gâtuire demografică masivă.

6) Un element important (poate cel mai important) este **deriva genetică (efectul Sewald-Wright)**. Aceasta este determinată de **hazardul** legat de numărului împerecherilor (sau urmașilor). Un individ care se împerechează rar (sau care are puțini sau nici un urmaș) are mai puține șanse sau nici una să-și transmită descendenților săi toate alelele sale decât unul care se împerechează des (sau care are mulți urmași). Toate acestea duc la o modificare a echilibrului genetic care este cu atât mai mare cu cât populația respectivă este mai mică. De câte ori un grup scade numeric semnificativ efectul derivei genetice devine puternic și poate modifica dramatic distribuția statistică a alelelor. Fenomenul s-a repetat în cursul istoriei umanității sub

două aspecte efectul fondatorului și efectul gâtului de sticlă pe care le-am menționat mai sus.

Prin mecanismul derivei genetice o mutație chiar dacă nu este favorizată de selecția naturală se poate fixa într-o populație și o mutație chiar favorizată de selecție poate dispărea. Între selecție și deriva genetică nu există numai un antagonism căci adesea selectarea unei alele (unui caracter ereditar) poate fi accelerată de derivă.

Deriva genetică în succesiunea generațiilor poate duce la o diminuare a diversității genetice și poate determina chiar extincția unui grup populațional.

Modificările de echilibru genetic al unei populații pot duce la schimbări statistice a distribuției diferitelor fenotipuri care se pot constata fără o analiză a genomului. De ex. o populație predominant brachicefală sau brună poate deveni predominant dolihocefala sau blondă.

Conceptul de echilibru genetic al unei populații este esențial pentru antropologia modernă căci dezechilibrele genetice explică microevoluția din cadrul diferitelor specii cât și evoluția însăși a speciilor. Este conceptul de bază al **teoriei sintetice moderne a evoluției speciilor** care a înlocuit teoria clasică a lui Darwin. Conform acesteia evoluția speciilor se face la nivel populațional și prin genotip dar nu la cel individual sau prin fenotip. În acest context rolul principal revine derivei genetice și selecției și nu mutațiilor cum se susține uneori greșit.

Apariția unei noi specii în cadrul unei populații aparținând unei specii preexistente este probabil un proces lung de segregare prin modificări treptate ale distribuției alelelor. Ea este posibilă în general datorită unor bariere geografice ce izolează o subpopulație în cadrul căreia deriva genetică și selecția naturală impun alte distribuții de alele (**speciere allopatrică**) decât în restul populației. Dacă specierea s-a produs când barierele dispar sau când un individ din colectivitatea izolată o părăsește el numai este apt să se încrucișeze cu indivizii din afară.

Sunt biologi care admit și o speciere care se dezvoltă în sânul unei populații ce trăiește **fără** bariere geografice. Ea se realizează doar prin jocul

mecanismelor genetice populaționale (**speciere simpatrică** contestată de mulți); prin influența unor factori de mediu care creează nișe ecologice (**speciere parapatrică**) sau datorită unor diferențe comportamentale ale indivizilor în același spațiu geografic (**speciere heteropatrică**). S-a mai descris o **speciere peripatrică** în care o mică parte dintr-o populație situată la periferia grupului se izolează. Aceste forme de speciere sunt însă contestate de mulți.



Luigi Luca Cavalli Sforza

Pentru înțelegerea bazelor genetice ale evoluției este util **conceptul de coalescență** potrivit căruia într-o populație dată se pot găsi seturi de indivizi care prezintă anumite secvențe de baze în ADN-ul lor identice. Aceste secvențe provin din trecut (uneori foarte îndepărtat) printr-un proces de filiație (genealogic) care începe de la **cel mai apropiat strămoș comun** al tuturor purtătorilor acestei secvențe.

Este meritul în special a lui Luigi Luca Cavalli Sforza (n. 1922) de a fi arătat că în genomul unei ființe se găsesc gene sau grupaje de gene sau de secvențe de ADN transmise de la strămoși comuni uneori extrem de îndepărtați și care formează o adevărată **arhivă istorică** sau chiar **paleontologică** păstrată în genomul fiecărei celule. Aceste gene sau secvențe ancestrale se identifică deoarece se regăsesc în genomul unui *număr mare* de indivizi aparținând la colectivități umane actuale numeroase și îndepărtate, (chiar izolate reciproc). Cu cât comunitățile

respective sunt mai numeroase și mai îndepărtate unele de altele cu atât epoca existenței celui mai apropiat strămoș comun (de la care provin aceste gene) este mai îndepărtată.

Un grupaj de secvențe de pe un același cromozom (sau cromatida) care se *transmite în bloc* din generație în generație se numește un **haplotip** (de la $\alpha\pi\lambda\omicron\upsilon\varsigma$ = simplu, singular). Un haplotip poate fi constituit minimum din două gene alăturate dar poate cuprinde și întregul cromozom (cromatida). Este caracterizat de o genă mutantă de tip SNP care se transmite odată cu tot haploidul respectiv.

Importanța haplotipurilor este atât de mare încât există un program internațional de întocmire a hărții tuturor haplotipurilor din genomurile umane numit „The International HapMap Project” cu aplicații importante mai ales în medicină (în special în domeniul bolilor imunologice) asupra cărora nu e cazul să insistăm aici.

Haplotipul se comportă ca o relicvă din trecut a genomului care a supraviețuit uneori mii și mii de ani fragmentărilor și recombinărilor meiotice. Toți purtătorii unui același haploid sunt scoborâtori dintr-un același strămoș comun. Nu trebuie să confundăm haplotipul cu cariotipul haploid acesta fiind rezultatul înjumătățirii numărului cromozomilor gameților prin meioză.

Evoluția speciilor ca și evoluția în cadrul speciilor a diferitelor variante fenotipice (subspecii, rase etc.) se face sub forma unor arbori genealogici din care se desprind niște ramuri primare, din care la rândul lor se desprind alte ramuri secundare, rămurele ș.a.m.d. În locul unde se desprinde o ramură sau o rămurică se află strămoșul comun al tuturor descendenților ce formează ramura și rămurelele respective cu toate ramificațiile lor.

Fiecare apariție de ramură sau rămurică are la baza o mutație tip SNP dar și transmiterea ei descendenților. Această transmitere și difuzare a genei mutante este foarte puțin sau deloc influențată pozitiv sau negativ de selecția naturală. Ea este mijlocită de deriva genetică de aceea este semnificativ accelerată de efectul fondatorului și de strangulările demografice (gâturile de sticlă) ce apar în istoria grupurilor populaționale.

Cu cât gena mutantă este mai veche cu atât ea se va găsi în generațiile viitoare la un număr mai mare de indivizi și mai dispersați pe distanțe geografice mai mari datorită deplasărilor (migrațiilor individuale și populaționale). O astfel de genă mutantă am văzut că poate fi cuprinsă într-un haplotip care se poate transmite în bloc din generație în generație timp de secole sau milenii.

Într-o populație dată se întâlnesc mai multe tipuri de haplotipuri. Toate haplotipurile *asemănătoare* care conțin **aceeași** secvență SNP mutantă ancestrală formează un **haplogrup**. Toți membrii unei populații care poartă un haploid aparținând aceluiasi haplogrup genomic, formează un haplogrup populațional și toți scoboară din același strămoș comun.

„Orice haplogrup populațional este o ramură din arborele dezvoltării speciei noastre, iar fiecare haplotip este o frunză a unei astfel de ramuri”. Haplogrupul se identifică prin găsirea în genom a unui haplotip ce-i aparține și care deci conține mutantul SNP definitoriu al grupului.

Cel mai apropiat strămoș comun al unui haplogrup apare la un moment dat într-o anumită regiune geografică. Urmașii săi cu care începe grupul respectiv își duc existența și se înmulțesc în regiunea respectivă astfel încât haplogrupul respectiv se menține și se dezvoltă în aceeași regiune timp de mii de generații până ce unii membri ai grupului încep să emigreze spre alte regiuni. Datorită acestui fapt un haplogrup este denumit după regiunea geografică unde a apărut și s-a dezvoltat inițial.

Haplogrupurile sunt etichetate cu litere ale alfabetului latin. Pentru o diferențiere mai nuanțată se folosesc uneori și cifre arabe (de ex. haplogrupul A2a1).

De asemenea haplogrupurile sunt denumite după regiunea geografică unde au apărut și s-au dezvoltat inițial (de ex. Africa, Orientul de mijloc, India, Australia etc.).

De aceea faptul că un individ are un anumit haplotip ce aparține unui anumit haploigrup permite să se afirme cu certitudine că unii strămoși ai săi au trăit în regiunea geografică ce caracterizează haplogrupul respectiv.

Identificarea haplogrupurilor se face prin identificarea în ADN a tipului de haploid care conține mutația (SNP) definitorie. Din motive tehnice studiul haplogrupurilor s-a făcut pe ADN-ul mitocondrial (care se referă numai la strămoașele feminine – ascendența matrilineară) și cromozomul Y (care se referă numai la strămoșii masculini – ascendența patrilineară).

ADN-ul mitocondrial este mult mai simplu de cat cel nuclear iar cromozomul Y nu are pereche omoloagă și nu este supus recombinărilor din cursul meiozei.

Redăm mai jos un tabel al haplogrupurilor de pe cromozomul Y uman și de pe ADN-ul mitocondrial.

Haplogrupuri ADN Y	Haplogrupuri ADN mitocondrial	Aria geografică
A	L0	Africa de sud Koissan
B	L1, L2	Pigmeii și populațiile înrudite
E1, E2, E3a	L3	Africa subsahariană
C3, N, O	CZ/C/Z, D, G (M tipuri); A (N tipuri); Asia de est Siberia B, F (R tipuri)	
K, M (M9-positiv, M45-negativ)	R, P (R tipuri); Q (M tipuri) subclade specifice M pentru Oceania	Oceania
R, I, J	HV/H/V, JT/J/T, U/K (R tipuri)	Europa Asia de vest
Q, C3	A, X, Y (N tipuri); C, D (M tipuri)	Siberia extremorientală Amerindienii

Populațiile în funcție de presiunile suferite din partea mediului au migrat (de ex. din Africa în Orientul de mijloc, de aici în Balcani și Europa centrală și apoi în cea de vest) cărând odată cu ele haplotipurile din haplogrupurile lor. Identificarea

Conceptul de **ceas molecular** (**ceas genetic** sau **ceas evoluționar**) îl datorăm lui E. Zuckerkandl și L. Paulli (1962) care au analizat astfel de orologii la nivelul moleculelor de hemoglobină. Conceptul a fost transpus în domeniul ADN-ului genetic de Allan Wilson și Vincent Sarich în 1967. Un an mai târziu M. Kimura (1924-1994) a arătat că pentru folosirea ceasului ADN sunt utile, **mutațiile neutre** ce nu se exprimă în fenotip (și ca atare nu produc modificări în biologia fenotipurilor care din această cauză nu mai sunt supuse selecției naturale).

O mutație neutră survine când se modifică ultima bază a unui codon ceea ce datorită degenerării codului genetic (pe care am discutat-o în alt capitol) nu duce la exprimarea unei proteine diferite.



Motoo Kimura 木村資生

Conceptul de ceas molecular bazat pe mutații neutre sau silențioase a adus la o nouă teorie a evoluției numită *teoria neutrală a evoluției moleculare* care este o modificare importantă a modelului darwinian al evoluției speciilor în care numai intervine selecția. Aceasta a dus la un conflict între „neutraliști” și „selecționiști” care e drept nu mai este atât de pasional ca imediat după apariția teoriei lui Kimura.

Conceptul de ceas molecular se bazează pe ideea ca mutațiile neutre se produc cu un ritm constant și pe ipoteza că

identificarea și numărarea lor permite utilizarea lor ca niște indicatori temporali.

Se consideră că rata mutațiilor neutre ar fi de 0,7-0,8% pe milion de ani (Ochman și Wilson 1987).

Noțiunea de ceas molecular a fost rafinată de Francisco J. Ayala în 1999 care a atras atenția asupra capcanelor ce le conține și a arătat că ritmul lor nu este riguros constant ci depinde de o serie de factori printre care mărimea populației considerate, natura proteinelor exprimate, eventuala intervenție a selecției naturale și durata medie de viață a indivizilor generațiilor succesive respective.

Pentru ca ceasul molecular să fie utilizabil el a trebuit să fie calibrat utilizând când era posibil informațiile oferite de datarea fosilelor.

Una din cele mai pasionante probleme a fost stabilirea cu ajutorul haplogrupurilor și a ceasului molecular a celui mai apropiat strămoș comun al tuturor oamenilor ce există astăzi. Pentru aceasta s-au folosit haplogrupurile de pe cromozomul Y care au condus pe linie de ascensiune paternliniară (masculină) la **Adamul cromozomului Y** și cele din ADN-ul mitocondrial care au dus pe linie stric feminină, materliniară (maternă) la **Eva mitocondrială**.

Adamul cromozomului Y după cercetările lui Spencer Wells (2002) pare să fi trăit acum 60.000-90.000 de ani în Africa (probabil printre pigmei). Toți cromozomii Y umani de astăzi provin din cromozomii Y ai acestui strămoș comun. Evident că aceasta nu înseamnă că este primul om căci alți masculi umani ar fi putut exista dar descendenții lor nu au ajuns să supraviețuiască până la noi.

Eva mitocondrială a fost identificată încă din 1987 de Al. Wilson și colaboratorii săi care au localizat-o tot în Africa (Etiopia, Kenia sau Tanzania) și care după calculele lor ar fi trăit acum circa 200.000 de ani. Toate mitocondriile umane de astăzi provin de la mitocondriile acestei strămoașe a noastre care nu este neapărat nici prima femeie de Homo sapiens sapiens, nici

singura femeie a generației ei, dar singura de la care provin pe linie maternă toți oamenii de astăzi.

Aceste cercetări de genetică populațională au demonstrat că vechimea speciei noastre este mult mai veche decât o arătaseră cercetările bazate pe fosile (care era de circa 40.000 de ani). E drept că recent, prezența lui *Homo sapiens sapiens* în Africa acum 160.000 de ani a fost confirmată și de paleoantropologi.



Homo sapiens idaltu

E vorba de acel *Homo sapiens idaltu* descoperit la Herto în Etiopia de Tim White în 1997 și care este cea mai veche fosilă aparținând speciei noastre. Aceasta fosilă a confirmat teoria „out of Africa” sau „teoria pompei sahariene” ca și modelele genetice bazate pe haplogrupurile de pe cromozomul Y și din ADN-ul mitocondrial.

Studii mai detaliate au permis lui Douglas Wallace să precizeze că Eva mitocondrială a avut 18 fiice care ne-au transmis 18 haplogrupuri. După Luca Cavalli Sforza urmașele Evei mitocondriale au pătruns prima oară în Europa acum 100.000 de ani. G. Sykes a identificat 7 Eve europene pe care le-a numit Elena, Jasmina, Kara, Tamara, Ursula, Valda și Xenia din care provin toate europencele. P. Underhill și P. Oefner au putut stabili că Adamul Y a avut 10 fii care ne-au transmis 10 haplogrupuri iar P. Underhill și O. Semino au arătat că primul val al urmașilor acestora a pătruns în Europa acum 50.000 de ani (puțin după epoca Adamului Y). De altfel se știe că peste 80% din europeni provin din omul paleolitic și numai 20% din fermierii Neoliticului.



Rasă africană



Rasă caucaziană

În ultima vreme din ce în ce mai mulți oameni doresc să-și cunoască trecutul genetic, marile regiuni geografice în care au trăit înaintașii lor și eventuale susceptibilitățile lor pentru anumite boli. „Această „modă” a survenit după decriptarea genomului și după ce au fost popularizate toate informațiile ce se pot obține din analiza genomului. Au apărut chiar societăți comerciale care-și oferă serviciile lor în acest sens ca societatea islandeză „deCODEme” sau cele americane „23AndMe” și „Navigenica”. Pe baza câtorva celule din mucoasa bucală sau a câtorva picături de salivă aceste societăți furnizează contra cost informații privind trecutul biologic și aproape 90 de caractere personale, fizice, de personalitate și de susceptibilități patologice. Pentru aceasta este nevoie de circa 1400 de testări genetice care costă între 400 și 1500€. Trebuie să menționăm că prețurile au scăzut foarte mult în ultima vreme. Acum câțiva ani determinarea unui SNP costa 1€ acum costă 1 centimă. Testările se fac cu ajutorul unor kituri speciale și a cipurilor (microarrazypuce) de ADN create pentru a identifica diferitele SNP.

Genetica populațională ne oferă - așa cum am văzut - o bază științifică pentru formarea diversității umane. Această diversitate a dus cu timpul la apariția **raselor umane**. Astăzi cei mai mulți antropologi iau în considerare existența a patru mari rase umane: africanii, caucazienii (europoizii), mongoloizii și australoizii fiecare având o serie de subdiviziuni. De asemenea marea majoritatea consideră că genetica oferă criterii mult mai fiabile decât luarea în considerare a unor caractere fenotipice vizibile ca de ex. culoarea pielii, aspectul părului etc.



Rasă mongoloidă



Rasă australoidă

Trebuie să precizăm însă că diferențele ce măsoară diversitatea oamenilor nu depășesc 0,1% din genom ceea ce este extrem de puțin. Mai mult încă: din aceste 0,1% diferențe numai 8% caracterizează diferențele dintre rase (!!!). Micile diferențe genetice dintre oameni se explică prin faptul că specia noastră este la scară planetară foarte tânără.

Din cele de mai sus rezulta absurditatea conceptului de rasă pură. Fiecare rasă nu este decât rezultatul acumulării de mici diferențieri (prin procesul de microevoluție determinat de modificări regionale ale echilibrului genetic) ce se suprapun peste modelul primordial. Oamenii zilelor noastre așa cum o demonstrează lectura genomului lor sunt rezultatul nu numai al diversificării genetice pe succesiuni lineare de generații dar și al amestecului diferitelor variante microevolutive în cadrul societăților multietnice care s-au format în decursul istoriei omenirii.

Unul din mijloacele pentru a stabili importanța diferențelor dintre două exemplare umane și deci și între rase este **distanța genetică**. Ea se evaluează pe baza diferențelor dintre secvențele de nucleotide ale unor gene sau zone neutre ale ADN-ului („Junk DNA”) și utilizarea unor modele matematice pe care nu este cazul să le prezentăm. Important este că utilizarea distanței genetice pentru un singur caracter este total insuficientă pentru

definirea unui grup uman așa că se impune luarea în considerare a unui set de polimorfisme.

Diferențierea raselor se produce prin microevoluție din cauza **mutațiilor**, **derivei genetice** și a **selecției naturale pozitive** și este amplificată prin izolarea unor grupări mai mici (unor gâtuii demografice) ce determină intervenția *efectului fondatorului*. Ea este frenată însă de **fluxul de gene** între zone geografice mari (de ex. între continente) flux care astăzi odată cu noile mijloace de comunicații ca și cu noile principii mai libere în ceea ce privește sexualitatea are o influență mult mai mare.

Procesul acesta de diferențiere s-a desfășurat în zeci de mii de ani și a dus la desprinderea diferitelor variante din prototipul ancestral african, căci am văzut că genetica modernă a confirmat modelul „out of Africa”. Numai că diferențierile se fac prin acumulări treptate așa că ele nu generează limite nete, clare ca în cazul mulțimilor clasice, ci limite vagi, fluide ca în cazul mulțimilor fuzzy. La această fluidificare a limitelor contribuie și presiunea factorilor de mediu care intervin mai ales prin selecția naturală. De aceea diferențierile dintre populații se realizează sub forma unor gradiente geografice pe care C. Loring Brace le-a numit „clines” (1964) și nu sub aceea a unor discontinuități majore.

Toate elementele pe care le oferă genetica populațională ne obligă să relativizăm mult conceptul de rasă a cărui delimitare are un aspect arbitrar ce depinde de ce și câte secvențe bazice din genom sau caractere sunt luate în considerare (Boyd. 1950). Neil Rish a afirmat clar că studiile de genetică nu confirmă conceptul tradițional de rasă umană. Diferențele genomice sunt atât de mici încât devine absurdă definirea de rase superioare sau rase inferioare așa cum a fost propusă de contele Arthur Gobineau (1854) care preluată de național-socialismul german a dus la ororile antirasiste din prima jumătate a secolului XX.

9. Genetica și embriogeneza

Una din cele mai importante, fascinante și complexe probleme ale biologiei este aceea a organogenezei. Adică a acelor evenimente care duc de la celula ou la embrion, făt, nou născut și ființa adultă.

Organogeneza se realizează prin **trei clase** principale de procese:

- 1) **Înmulțirea celulară** care duce prin mitoze succesive de la celula ou unică la miliardele de celule ce alcătuiesc o ființă vie;
- 2) **Apoptoza sau moartea programată a unor celule** ca cea a neuronilor în cursul organizării encefalului;
- 3) **Diferențierea celulelor** care permite formarea diferitelor tipuri de celule ale unui organism pornind de la celula ou și de la primele celule embrionare care sunt identice și omnipotente (adică pot genera celule de orice tip).

Această diferențiere se face în cursul diviziunilor care generează generațiile succesive de celule din organism. Ea nu se face brusc ci în trepte care transformă gradual (prin **decizii** succesive) celula inițială (stem) omnipotentă în celula diferențiată (neuron, nevroglie, celulă hepatică, con retinian etc., etc.). Grație acestor decizii apar în cursul embriogenezei filiații sau linii celulare care pot fi urmărite cu ramificațiile lor de la celula inițială la cea perfect diferențiată.

- 4) **Amplasarea fiecărei celule** la locul și momentul potrivit și organizarea vecinătăților sale (contacte, conexiuni etc.) care asigură printre altele forma corpului, forma și amplasarea diferitelor organe și țesuturi, organizarea spațială a diferitelor formații din organe (mai ales la nivelul sistemului nervos). Această

organizare spațială se face grație unor *câmpuri de dezvoltare morfogenetică*.

Toate aceste clase de procese sunt gestionate în primul rând de **genom**. Ele depind de genele cromozomiale și se realizează prin exprimarea acestora prin proteine specifice în cantități determinate la momente anumite ale evoluției embrionare. De aceea organogeneza poate fi considerată un „produs” al genomului.

La realizarea lor mai intervin **influențele dintre celule** (vecine sau chiar aflate la distanță ca de ex. celulele testiculare odată apărute influențează de la distanță masculinizarea întregului embrion).

Toate aceste procese sunt realizate și dirijate exclusiv prin **fenomene chimice**, în care proteinele joacă rolul esențial.

1) Procesul principal al organogenezei este **diviziunea celulară** mitotică pe care am prezentat-o în capitolul 2. În cursul vieții unui om se produc în medie circa 10.000 de trilioane de diviziuni (Turner). Acest proces este determinat de un mecanism propriu fiecărei celule controlat de genom de un ceas intern biologic și de unele molecule ca cele ale hormonului de creștere. Diviziunea celulară duce la formarea a circa 100 trilioane de celule (10^{14}).

Unele celule zise **stabile** (cele mai multe) se înmulțesc sub influența unor semnale biochimice numai când este nevoie (de ex. în cursul organogenezei sau când celule de același tip s-au deteriorat sau s-au necrozat).

Sunt alte celule, zise **post mitotice** sau **permanente**, care prin procesul de diferențiere își blochează capacitatea de diviziune (cum sunt celulele nervoase sau ale miocardului).

Alte celule zise **labile** (ca celulele din măduva osoasă sau ale pielii) se înmulțesc continuu. În cursul diviziunilor celulare însă materialul genetic se degradează. De aceea în general după circa 52 de diviziuni (limita lui Hayflick) unele linii celulare încetează să se mai înmulțească în culturile celulare.

E drept că unele serii celulare nu sunt afectate de limita lui Hayflick cum ar fi unele celule stem care se înmulțesc toată viață.

Aceste degradări se datorează în primul rând **alterărilor ADN-ului** nuclear care numai este protejat de **telomere**. Știm că acestea sunt un grupaj de baze ce nu se transcriu, care se află la extremitățile cromozomilor și care protejează restul cromozomilor. Ori aceste telomere se scurtează odată cu vârsta trecând de la circa 8000 de baze câte au inițial la circa 1500 de baze pe la 60-65 de ani. Această protecție este mult mai puțin importantă la neuroni, care nu se divid decât la celelalte celule somatice – cum ar fi cele nevroglice care se divid.

Alte alterări ale ADN-ului sunt produse de **stressul oxidativ** pricinuit de radicalii liberi care apar în cascade permanente în toate celulele în cursul arderilor celulare (proceselor oxidoreductoare) și care sunt amplificate, printre altele, de radiații. La acestea se adaugă efectul nociv al moleculelor de glucoză care se atașează treptat pe molecula de ADN blocând unele secvențe ale sale (fenomenul de **glicație**).

Uneori genomul unor celule ale sistemului imunologic suferă mutații nefericite care fac ca aceste celule să numai recunoască componentele propriului lor organism și să atace și chiar să distrugă neuronii printr-un proces de **agresiune autoimună** care se pare că nu este chiar o raritate.

Evident că alterările genomului și a neuronului însuși pot fi produse și prin diferiți **agenți externi** fizici sau chimici (substanțe toxice, viruși - mai ales retrovirusii, bacterii, traumatisme etc.) care nu au nici o determinare genetică. În aceste cazuri dispariția (moartea) celulelor este numită **necroză**.

2) Moartea celulară sau procesul de tanatogeneză (de la **θάνατος** = moarte) este folosit și în organogeneză pentru a elimina selectiv celule redondante inutile și pentru a stopa acumularea de celule. Principalul proces folosit este cel al **apoptozei** (al sinuciderii programate genetic a celulelor).

Potrivit acestui model în genom se află și informațiile care impun celulelor la un moment dat să se autodistrugă. Fenomenul este universal și se întâlnește atât la plante cât și la animale. Această moarte comandată se exercită în primul rând prin apoptoză.

Apoptoza (απόπτωση = căderea frunzelor) este cu mult cea mai importantă. E vorba de un mecanism biochimic de sinucidere a celulei situat în citoplasmă și comandat genetic. La omul adult se produc zilnic 50-70 de bilioane de apoptoze.

Programarea morții celulei este asigurată de anumite **gene ale morții**. Ele au fost identificate prima dată în 1970 de Robert Horowitz la un vierme nematod (*C. elegans*) fapt pentru care a luat premiul Nobel în 2002 pe care l-a împărțit cu John Foxton Ross Kerr alt cercetător al apoptozei. Principalele gene ce controlează apoptoza aparțin familiei Bcl2 de pe cromozomul 18q Dintre ele, unele (Bax, Bad, Diva, Bcl-Xs, Bik, Bim, Bad, Bik, Bim, Egl-1) declanșează apoptoza în timp ce altele (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, CED-9, A1, Bfl-1) protejează celula de factorii declanșanți ai apoptozei. Avem o balanță între gene pro-apoptice și gene anti-apoptice.

Declanșarea apoptozei este realizată de genele proapoptice prin procese endocelulare (intrinseci) printre cari eliberarea citocromului C sau a unui factor proapoptic din mitocondrii (ca proteina Smac/DIABLO) care se fixează și activează o proteină („apoptotic protease activating factor”) care pune în mișcare mașina apoptotică din celulă.

Mecanismele de declanșare a apoptozei menționate mai sus sunt declanșate cum am văzut printr-un set de **semnale interne** (endocelulare).

Alteori procesul este declanșat **din exterior** de niște semnale chimice (molecule) ale morții (cum ar fi citokinele, unii hormoni, unele proteine paracrine sau imunologice) care acționează ca niște liganzi pe receptorii morții celulare prezenți în membranele celulare din familia TNF („tumor necrosis factor”) sau FAS, receptori care au niște domenii moleculare ce activează mecanismele endocelulare ale apoptozei.

Mecanismul propriu zis al apoptozei este format dintr-o cascadă de reacții în contextul cărora enzime din grupa *caspazelor* joacă un rol principal. Caspazele („cystein - containing aspartate - specific proteins”) execută distrugerea celulei rupând unele componente celulare. Aceste cascade enzimatică (care la om sunt de 10 tipuri) duc la distrugerea organelor endocelulare (mai ales a mitocondriilor) dar și la o

caracteristică distrugere a ADN-ului care este rupt în fragmente de lungimi diferite fiecare fiind un multiplu de 180 de baze. Până la activarea lor caspazele stau cumiți inactive în citoplasmă constituind ceea ce a fost denumit formele zimogene. Procesul este declanșat uneori chiar din interiorul celulei.

Menționăm că procesul de apoptoză oricât de paradoxal ar părea este foarte prezent și în cursul organogenezei. Astfel dispariția apendicelui caudal al embrionului uman formarea degetelor prin distrugerea celulelor ce le separă. Transparentizarea cristalinului sunt rezultate ale apoptozei. De asemenea în formarea sistemului nervos asistăm inițial la o proliferare de neuroni ce duce la o cantitate excesivă care apoi este redusă programatic printr-un val puternic de apoptoze.

Un alt proces de autodistrugere a celulelor este **autofagia** (**ΑΥΤΟΦΑΓΕΙΝ** = se automănâncă) ce utilizează sistemul lizozomilor. El este comandat genetic și poate duce uneori la „sinuciderea” celulei respective. Se întâlnește în sistemul nervos. Nu este implicat în organigenază.

Din cele de mai sus rezultă că numărul celulelor existente într-o formație anatomică, un țesut sau un organ depinde de balanța dintre procesele de diviziune celulară (declanșate de mitogene și ciclinkinaze) și procesele de apoptoză (declanșate prin receptori FAS sau TNF).

Menționăm că tumorile canceroase se produc prin mutații care blochează sistemele de frenare a diviziunilor mitotice sau cele ale apoptozei.

3) Diferențierea este un proces extrem de complex. Ea se face în cursul diviziunilor care generează generațiile succesive de celule din organism. Ea nu se face în general brusc ci în trepte care transformă gradual (prin **decizii** succesive) celula inițială (stem) omnipotentă în celula diferențiată (neuron, nevroglie, celulă hepatică, con retinian etc.,etc.). „Diferențierea schimbă dramatic forma, mărimea, potențialul de membrană metabolismul și modul de a răspunde la stimuli a celulelor”.

Grație acestor decizii apar în cursul embriogenezei filiații sau linii celulare care pot fi urmărite cu ramificațiile lor de la celula inițială la cea perfect diferențiată. Deciziile respective sunt determinate de semnale din genom sau de la alte celule din

organism prin mesageri chimici. Ele se realizează prin sintetizarea uneia sau mai multor noi proteine funcționale sau plastice din celulă sau/și blocarea sintezei uneia sau mai multor proteine tot din celulă ceea ce produce modificările amintite ale celulelor. **Genomul nu se schimbă** deoarece acesta rămâne același în toate celulele organismului. Ceea ce se petrece în cursul diferențierii este o blocare sau o deblocare selectivă a unor gene în general prin factori de transcripție.

Unele decizii sunt binare și implică o alegere a unei modalități de dezvoltare din două variante posibile. Această alegere este posibilă deoarece celula dispune de un **comutator regulator** biochimic cu două poziții care răspunde în mod diferit la semnale diferite. Alte decizii sunt mai complexe și implică o **selecție** din mai multe variante posibile care se face tot sub acțiunea unor semnale chimice proteice.

Într-un organism de mamifer (inclusiv uman) se găsesc 3 tipuri mari de celule: **celule germinale**, **celule stem** și **celule somatice**.

Celulele germinale sunt celulele ce vor forma gameții haploizi (ovulele și spermatozoizii) care nu servesc organismului ci asigură doar perpetuarea speciei.

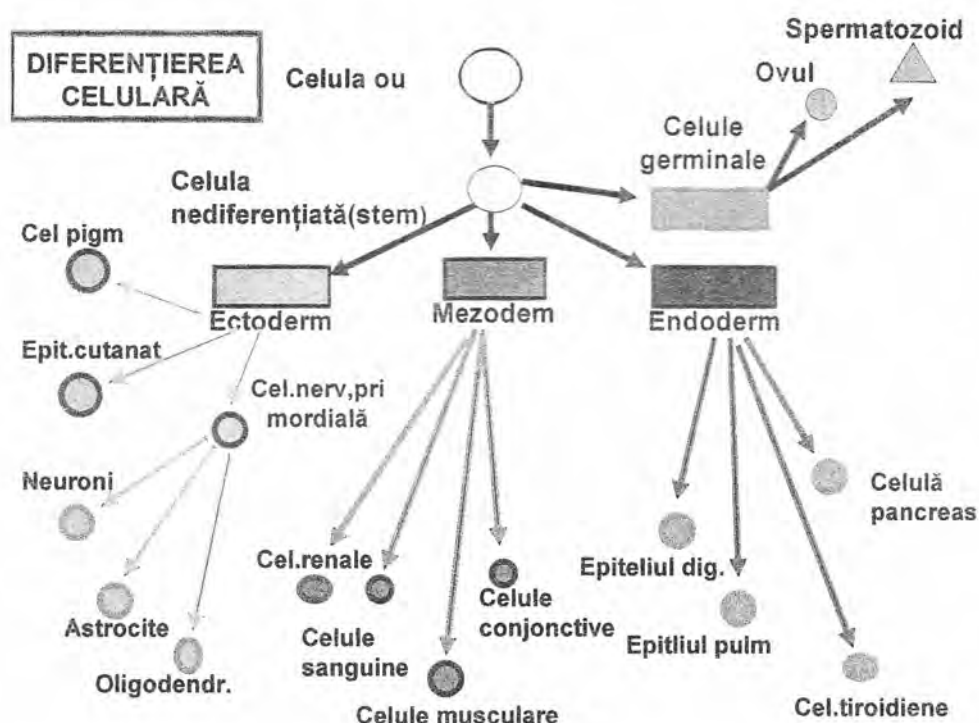
Celulele stem sunt celule embrionare nediferențiate omnipotente sau polipotente care se pot transforma în oricare din tipurile de celule ale organismului. Unele din ele se *mențin toată* viața în organism (de ex. în măduva osoasă sau în sistemul nervos central).

Celule somatice sunt toate celulele diferențiate ale organismului.

Prima decizie importantă este separarea *irreversibilă* a celulelor germinale de cele somatice ceea ce va asigura posibilitatea noului organism de a se înmulți când va ajunge la maturitatea sexuală. Această separare la păsări și mamifere (inclusiv omul) se produce după primele diviziuni a celulei ou (zigotului) din epiblastul blastulei (viitorul ectoderm) în cursul formării **gastrulei** (la om a 16 zi de la fecundare).

Celulele care rămân sunt celule somatice pluripotente (celule stem) care în cursul gastrulației se diferențiază în trei tipuri de celule embrionare care se grupează la nivelul discului embrionar în trei membrane ce constituie în acea fază a dezvoltării corpul embrionului: *endodermul*, *mezodermul*, și

ectodermul din care apoi se vor diferenția toate celulele organismului potrivit schemei alăturată.



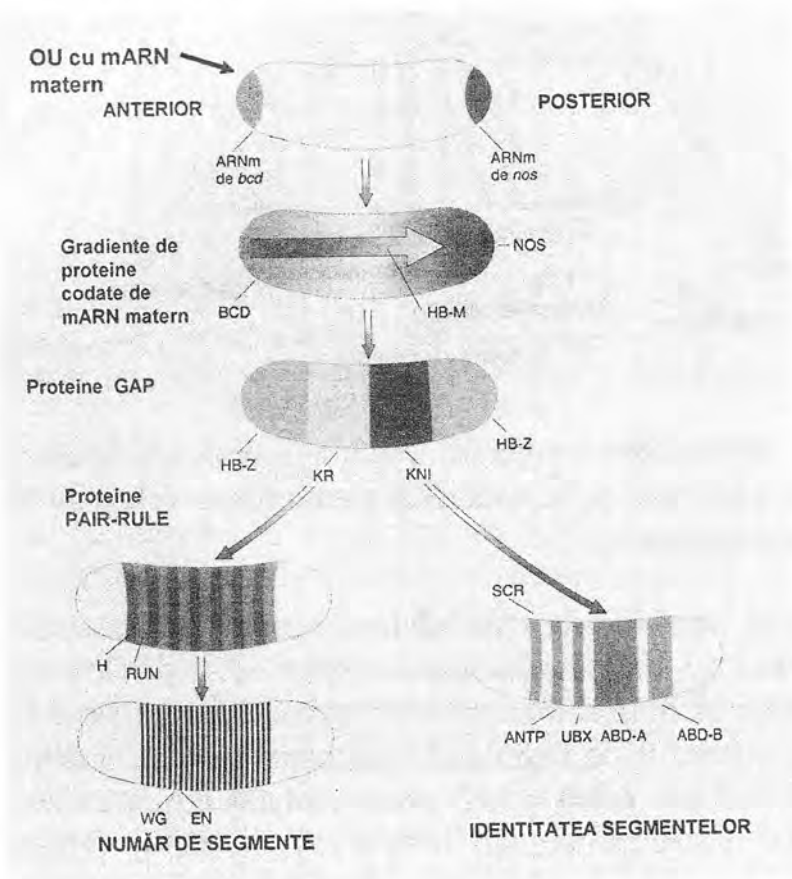
Diferențierea celulară implică mecanisme foarte vechi de aceea genele care le comandă sunt printre cele mai vechi ale genomului uman.

4) Amplasarea celulelor este un proces extrem de complex și încă neelucidat complet. El implică deplasarea celulelor în timpul diferențierii lor sau după ce s-au diferențiat până la locul unde trebuie să funcționeze. Această deplasarea și așezare se face potrivit unui plan de organizare care este dictat de genom. Instrumentele de realizare sunt mesaje chimice care ghidează celulele, unele din ele fiind endocelulare și altele secretate exocelulare. Prima problemă de spațialitate este orientarea modului cum trebuie să se construiască noul organism în raport cu axele sale.

Orice embrion (și cel uman) are trei axe de orientare:

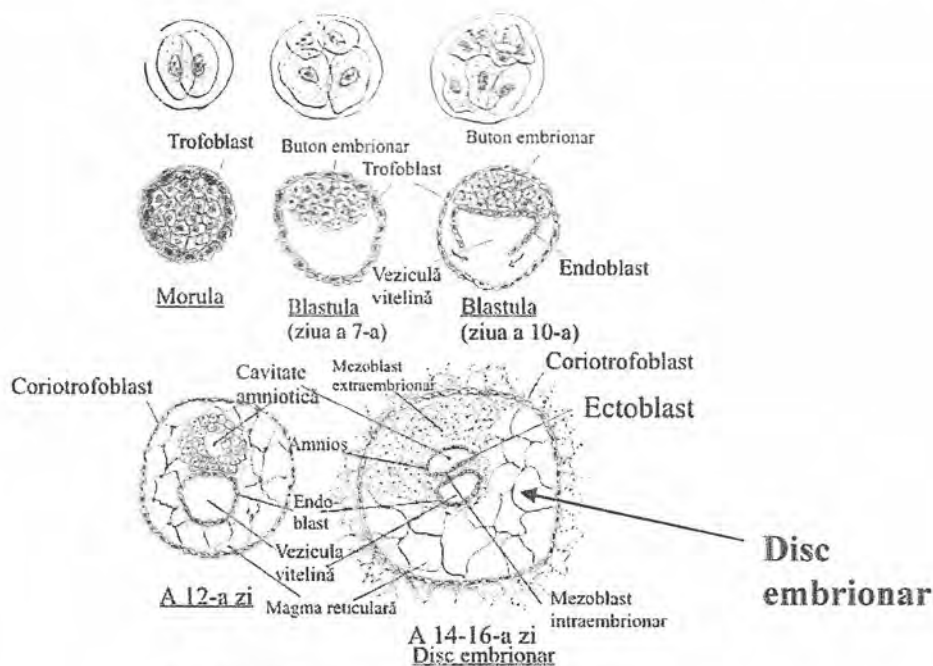
1. Anterior - posterior (cranial - caudal);
2. Dorsal - ventral;
3. Dreapta - stâng.

Unul din cele mai fascinante procese de **organizare spațială** a embrionului este determinarea **axului său antero-posterior** și precizarea locului pe acest ax al capului, gâtului, toracelui, abdomenului și cozii. Toată această spațializare axială are ca punct de plecare asimetria existentă în fiecare celulă ou (înainte de prima ei diviziune) care se reflectă în organizarea citoscheletului ei și în repartizarea inegală în citoplasmă a unor molecule de mARN de proveniență maternă.



Din cauza acestor asimetrii după prima diviziune cele două celule fiice nu sunt identice ci diferă ca mărime și concentrație de

mARN. Aceste diferențe se accentuează după primele diviziuni celulare cum se poate vedea în figura alăturată la nivelul butonului embrionar.



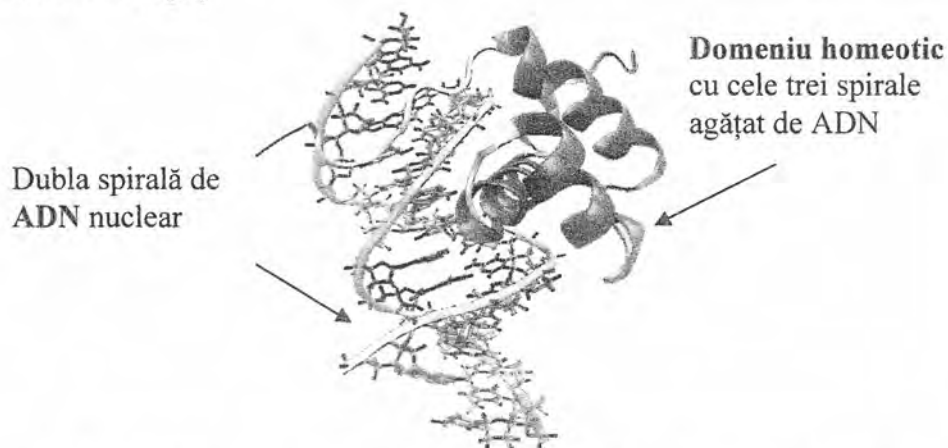
Secțiuni frontale prin embrion

Moleculele de mARN se exprimă (imediat după fecundare) prin anumite proteine (de origine maternă) cu concentrații ce variază de la viitorii pol anterior și posterior al embrionului și care acționează - în funcție de *concentrația* lor în celula considerată - în mod diferit asupra genomului declanșând o cascadă de transcripții, inițial al unor gene cardinale care la rândul lor activează sau inactivează în mod diferit alte gene printre cari gene **homeotice** sau **hox**.

Acestea sunt - cum am mai arătat - grupaje de gene care formează niște ansambluri liniare sau ciorchini pe ADN numite **hoxboxes** fiecare conținând circa 180 de perechi de baze. Ele se exprimă prin anumite domenii de proteine numite **domenii homeotice** care acționează apoi retroactiv asupra ADN-ului.

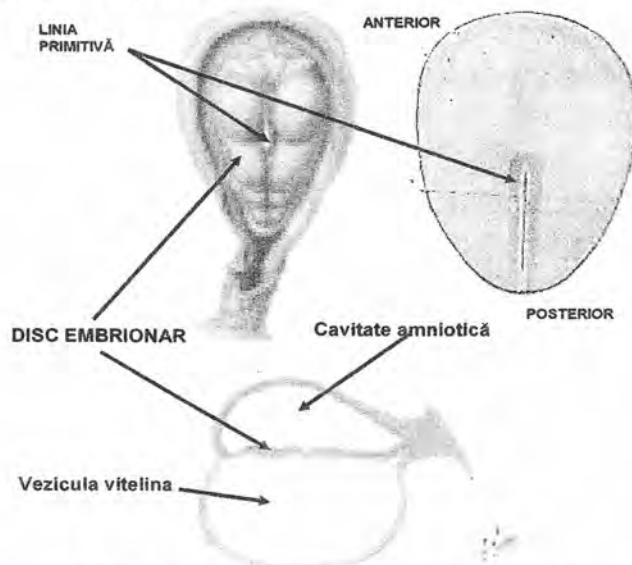
Un domeniu este o componentă a unei molecule proteice foarte complexe care poate acționa retroactiv (prin retrotranscripție) asupra moleculelor de ADN de care se agață în locuri determinate (unde se află

secvențele de baze TAAT) pe care le recunoaște și apoi le activează sau le dezactivează Genele homeotice (hox) acționează deci printr-un fel de *buclă retroactivă* asupra altor gene ceea ce le conferă caracterul unui sistem cibernetic de reglaj.



Domeniu homeotic fixat pe ADN-ul nuclear (sursa: www...)

Prin acest mecanism apare în masa de celule a butonului embrionar un gradient de concentrații diferite a uneia sau mai multor substanțe care creează astfel un câmp morfogenetic. De ex. la *Drosophila* există două proteine BSC și HB-M exprimate de două gene care asigură realizarea axului antero-posterior prin gradientul lor de concentrație.



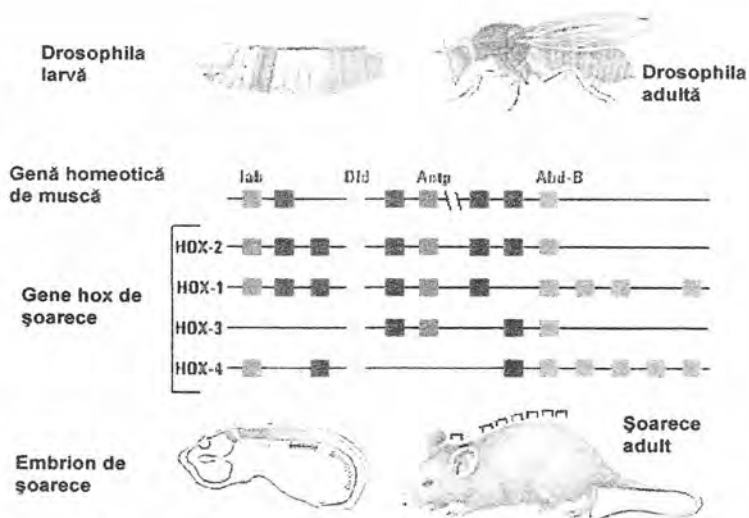
Discul embrionar cu linia primitivă

Ideea unor câmpuri morfogenetice create în embrion de gradientul de concentrație al unei substanțe se datorează lui H. Spemann (1869-1941) care prin experiențe pe oul de triton a arătat existența unui gradient chimic (organizatorul lui Spemann) care duce la polarizarea embrionului sau formarea axului său longitudinal. Acest ax e determinat la un capăt de locul de intrare al spermatozoidului iar la capătul opus de o mică pată cenușie semilunară de pe zigotul respectiv.

Câmpul morfogenetic devine evident la blastocit în cadrul masei celulare ce definește embrionul dar mai ales după gastrulație când embrionul are forma unui **disc** (între a 14 și 20 de zile de la fecundare) situat între cavitatea amniotică și vezica vitelină a gastrulei. Pe acest disc printr-un proces foarte intens de migrații celulare se structurează **linia primitivă** sub care se va dezvolta notocordul și tubul neural toate orientate pe axul anteroposterior.

În etape succesive, grație genelor „gap”, și a unor gene homeotice (hoxbox) pe acest ax se precizează o primă segmentare pe direcția antero-posterior. Aceasta va duce la determinarea poziției marilor segmente ale corpului (cap, gât, torace, abdomen coadă). Apoi grație genelor „pair-rule” și altor gene homeotice segmentarea axului antero-posterior se rafinează și duce la organizarea în **felii metamerice** a corpului.

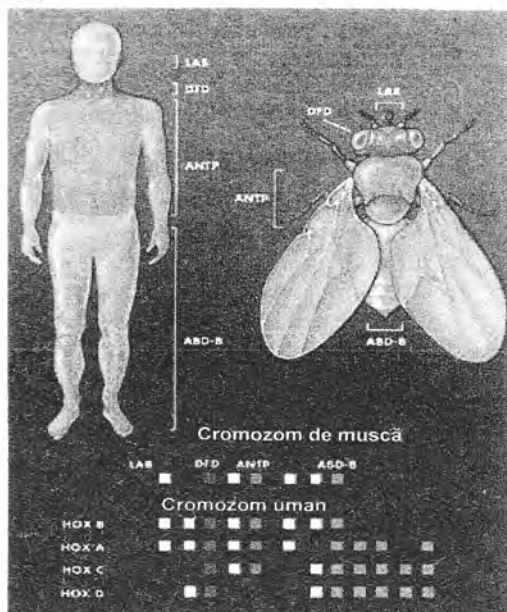
Trebuie să specificăm că toată această mașină morfogenetică este extrem de veche existând deja la nevertebrate acum 500 de milioane de ani (în Paleozoic). Ceea ce este interesant este că aceleași gene homeotice ancestrale operează la insecte (*Drosophila*) și la mamifere.



Gene homeotice și hox identice la muscă și la șoarece

În acest sens s-au precizat astfel că genele hox de la **Homo sapiens sapiens** implicate în organizarea axului corporal (HOXA pe cromozomul 7, HOXB pe cromozomul 17, HOXC pe cromozomul 12 și HOXD pe cromozomul 2) sunt echivalente cu cele de la **Drosophila**.

Este impresionant să constăți enorma rezistență a acestor gene în lungul milioanei de ani transmițându-se nu numai la membrii unei specii dar și la toate speciile ce s-au diferențiat în cursul filogenezei.

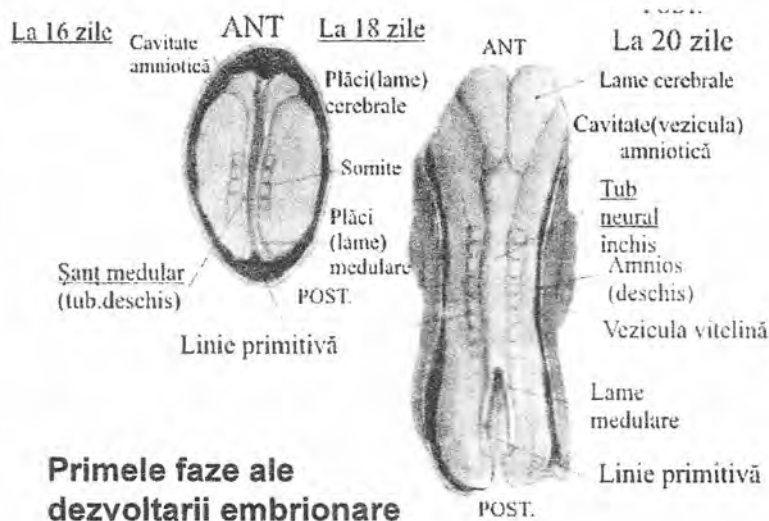


Gene homeotice la om și drosophila (sursa: www...)

Discul embrionar inițial e format dintr-un singur strat de celule (epiblastul). În timpul gastrulației se formează prin diferențieri și deplasări celulare trei straturi: ectodermul (dorsal), endodermul (ventral) și mezodermul (între ele). Din acestea apoi se dezvoltă toate celulele și organele printre care și sistemul nervos.

10. Genetica organizării sistemului nervos

În capitolul precedent am văzut cum genetica dirijează ansamblul de procese ce duc de la celula ou (zigotul) la embrionul din etapa de gastrula când s-au constituit cele trei straturi ce constituie discul embrionar (ectodermul, mezodermul și endodermul) care se așează unele sub altele pe un ax dorso-ventral grație unui câmp morfogenetic determinat genetic. Am văzut că datorită unui alt câmp morfogenetic determinat genetic se organizează axul antero-posterior al discului embrionar, în lungul căruia apare linia primitivă.



În cadrul ectodermului se formează (în etapele embriogenezei următoare gastrulației) **șanțul neural** (prelungit anterior cu **lamele cerebrale**). El este flancat de cele două **creste neurale** sau **ganglionare**. Ele reprezintă matricea din care vor evolua

toate elementele sistemului nervos central și periferic. Prin închiderea șanțului neural se formează **tubul neural**, iar prin închiderea lamelor cerebrale apar **veziculele cerebrale**. Este un proces complex care când este perturbat poate duce la infirmități grave cum ar fi *spina bifida* sau *status disraphicus*, care ambele sunt defecte de închidere ale tubului neural.



Aceste structuri primordiale apar și se dezvoltă pe axul linii primitive respectând **simetria bilaterală** a întregului organism ca și organizarea sa **longitudinală anteroposterioară** determinată de câmpul morfogenetic pe care l-am menționat.

Aceste construcții presupun diviziuni celulare, diferențieri dar și mișcări (deplasări) ale acestor celule care se supun **unui plan general**. Controlul acestei strategii constructive este realizat cum am văzut printre altele prin acele gene complexe numite **gene homeotice (homeobox)**. Aceste gene homeotice ancestrale asigură și segmentarea tubului neural și a întregului embrion în felii înșiruite în lungul axului anteroposterior, felii numite **neuromere** respectiv **metamere**. Nu trebuie să uităm că această metamerizare este un aspect fundamental al construirii corpului uman care se regăsește și la individul adult.

Procesul de organogeneză continuă cu creșterea și segmentarea tubului neural, creșterea și plicaturarea veziculelor cerebrale, proliferarea și diferențierea neuronilor, gruparea lor în

formațiunile specifice fiecărei specii și interconectarea lor planificată.

În procesul de formare a sistemului nervos intervin și celulele din mezodermul ce se află sub tubul neural (mai ales cele din notocord) prin semnale chimice extrem de importante.

Nu trebuie să uităm că este vorba de organizarea unui sistem alcătuit de o rețea activă formată din circa 100 de bilioane de neuroni și de 10^{14} - 10^{15} sinapse la care se adaugă imensa masă de celule nevroglice (20-50 de ori mai numeroase decât neuronii).

Acest proces este de o complexitate fantastică, doar dacă ne gândim la numerele extrem de mari de neuroni, de prelungiri neuronale, de spini și de sinapse pe care nici un cercetător nu le-a putut stabili decât aproximativ, cu atât mai mult nu a putut să efectueze un inventar al lor. La aceasta se adaugă localizarea precisă a fiecărui neuron, construcția exactă a miliardelor de conexiuni ca și specializările morfologice și funcționale ale diferiților neuroni și sinapse. Tot acest gigantic și hipercomplicat edificiu biologic este realizat doar pe baza informațiilor cuprinse în cele 23 de molecule de ADN ce formează **genomul**. Este un mister ce depășește puterea de înțelegere a minții noastre. În fața acestei enigme Fr. Jacob îi spunea cândva lui Francois Gros că e normal să nu putem înțelege acest proces căci mintea umană este un sistem și că orice sistem nu poate înțelege complexitatea propriei sale organizări și funcționări (făcând astfel aluzie la celebrele teoreme limitative ale lui Göddel).

Menționăm că există unele modele matematice ale neurogenezei, ca și unele modele heuristice ale unui genom ce creează rețele neuronale (St. Nolfi și Dom. Parisi).

În cursul neurogenezei în afară de influențele intracelulare ale genomului asupra evoluției fiecărei celule și a descendenței sale mai intervin influențele externe prin semnalizări chimice pe care unele celule le suportă din partea altor celule ale embrionului din imediata vecinătate sau chiar de la anumite distanțe.

Orice eroare în exprimarea genelor sau a semnalizărilor intercelulare poate duce la malformații de gravități diferite mergând până la defecte letale.

Evident că această bioconstrucție se realizează în ambianța vieții intrauterine în contextul căreia se ivesc nenumărați factori non genetici ce interferează cu organogeneza, putând-o influența dese ori însă în sens negativ (infecții, intoxicații modificări ale echilibrului hormonal al mamei, traumatisme etc.). Ele pot genera malformații care nu sunt de origine genetică și care și ele pot fi uneori extrem de grave.

Menționăm că toate aceste malformații prin erori de exprimare, erori de semnalizări intercelulare sau prin influența unor factori patogeni fiind realizate la nivelul celulelor somatice și nu a celor germinale **nu** se transmit ereditar. Ereditare nu sunt decât acele modificări ce sunt determinate de mutații ale genelor din celulele germinale care s-au transmis apoi celulelor somatice.

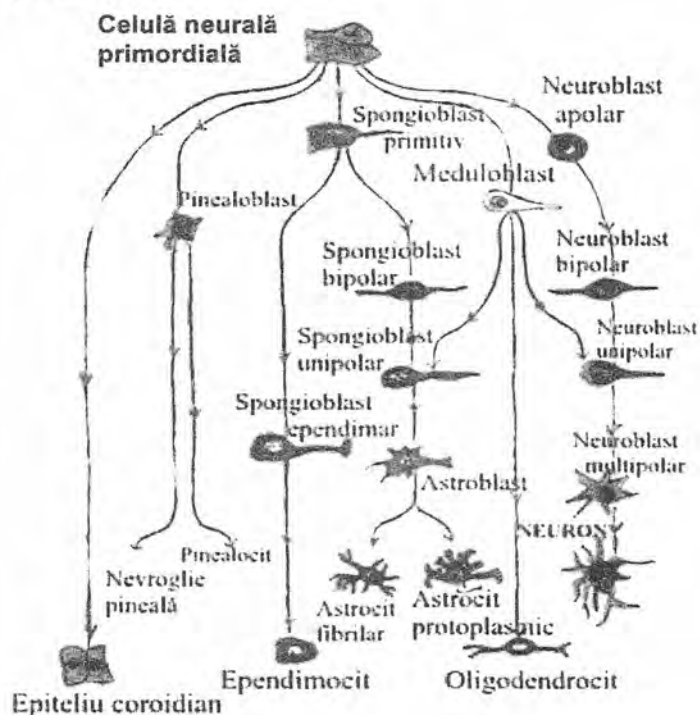
Unul din aspectele cele mai impresionante ale construcției sistemului nervos este cel al **diferențierii neuronilor** care se face în etape succesive din celulele ectodermice care și ele s-au diferențiat din celulele stem primordiale omnipotente.

Am văzut că diferențierea nu implică o schimbare a genomului. Toate celulele somatice ale unui exemplar uman au **același genom**. Diferitele celule (cutanate, musculare, hepatice nervoase etc.) au același genom numai că pentru fiecare tip de celulă sunt activate selectiv unele gene și sunt inactivate tot selectiv alte gene.

Într-o celulă există secvențe de ADN care asigură funcțiile vitale ale ei (aspectele „administrativ-gospodărești”) care sunt comune tuturor celulelor și secvențe ce determină forma, microstructurile și funcțiile specifice ale fiecărui tip de celulă. Superioritatea celulelor nervoase constă tocmai în bogăția secvențelor ce determină funcțiile specifice ale neuronilor.

Celulele nervoase dispun de **cel mai mare număr de gene active** din organism. În timp ce în celelalte celule numărul genelor active este de ordinul 5000-10.000, în neuroni acest număr este de aproximativ 30.000-40.000 ceea ce arată

complexitatea funcțiunilor neuronale dar și puternicul lor control genetic (F. Gros).



Diferențierea celulelor sistemului nervos (după C. Arseni)

Această diferențiere atât de mare însă impune blocarea ciclului de diviziuni ale neuronilor care se mențin în stadiul G_1 fapt care împiedecă apariția stadiilor G_2 și mai ales S de sinteză. Prin acest blocaj - care este o extraordinară intervenție a aparatului genetic asupra lui însuși, - **celula nervoasă nu se divide** -, renunțând la activitatea autocatalitică a ADN-ului, renunțare care în schimb îi permite o intensă activitate heterocatalitică ce-i îngăduie printre altele, cum vom vedea, posibilitatea de memorare.

Procesul este însă mult mai complex căci diferențierea nu duce numai la un singur tip de celule nervoase, ci la **numeroase tipuri de neuroni** specializați morfologic și funcțional.

Din punct de vedere morfologic se cunosc neuronii bipolari, pseudounipolari și multipolari cu axon lung (Golgi I) sau cu axon scurt

(Golgi II). Se descriu neuroni stelați, neuroni piramidali, neuroni Purkinjie, neuroni granulari, neuroni fusiformicelule Betz etc.

Din punctul de vedere al mesajului chimic de ieșire avem neuroni excitatori colinergici, serotoninergici, glutaminergici, sau catecolaminergici (dopaminergici sau noradrenergici), neuroni inhibitori gabaergici și neuroni modulatori (ai sistemului opioid al endorfinelor, enkefalinelor etc.).

Nu trebuie să uităm și neuronii secretori din hipotalamus care secretă o serie de hormoni.

Toate aceste tipuri de neuroni implică diferențe în ceea ce privește unele gene activate și unele gene blocate, diferențe care au apărut programat în cursul neurogenezei.

Pentru diferențierea neuronală există un bogat număr de gene dintre care unele sunt **preneurogene**, urmate de altele **neurogene** propriu-zise. Printre acestea există niște secvențe de circa 80 de baze intens repetitive (de ordinul a 10^5 copii) numite „*secvențe de identificare*” (Sutcliffe). Ele activează selectiv și succesiv genele caracteristice pentru diferitele tipuri de neuroni printr-un efect pozitiv de amplificare.

La ora actuală au fost identificate numeroase gene implicate în neurogeneză și diferențierea celulară atât la nevertebrate cât și la vertebrate. Desigur nu este cazul să le prezentăm aici în această lucrare care se vrea mai mult orientativă.

Zestrea genelor active din neuroni trebuie să asigure morfogeneza neuronilor (corp neuronal, prelungiri dendritice și axoni, spini, sinapse etc.) și cele două clase mari de funcțiuni: generarea și transmiterea semnalelor nervoase ca și formarea engramelor ce stau la baza memoriei de lungă durată și asigură plasticitatea sistemului nervos.

Am văzut că determinarea diferențierii neuronilor se face de către gene care se exprimă prin proteine reglatoare ce activează sau blochează selectiv anumite gene din genomul celulelor stem omnipotente, chiar în interiorul celulei și care de obicei funcționează ca niște comutatori interni (endocelulari). De asemenea am văzut că alteori modificările genomului care definesc diferențierea sunt provocate de **semnale** chimice (molecule anumite) trimise de neuronii vecini. Printre aceste molecule semnal trimise de la unii neuroni la alții se află toată gama de hormoni de creștere neurală („neural growth hormon”).

Influențe prin semnale morfogenetice pot veni și de la alte categorii de celulele, nu numai de a neuroni sau precursori ai acestor. Este ceea ce definește fenomenul de **inducție morfogenetică** a cărei exemplu este influența deja amintită a notocordului asupra tubului neural.

Notocordul influențează partea ventrală a tubului neural folosind calea Hedgehog, care este un mecanism de semnalizare morfogenetică a genomului ce este prezent deja și la insecte și care folosește o proteină transmembranară numită „patched” și un semnal Shh („sonic hedgehog”) exprimat de o genă hh (de pe cromozomul 7) fundamentală pentru morfogeneza capului și a unor structuri din sistemul nervos central medular și encefalic. Afectarea acestui sistem duce la malformații ale capului și nevraxului extrem de grave. Shh-ul secretat de celulele notocordului acționează în funcție de concentrația sa (de ex. concentrațiile slabe determină formarea neuronilor intercalari în timp ce cele mai mari determină diferențierea motoneuronilor).

În schimb partea dorsală a tubului neural este indusă de un semnal morfogenetic proteic BMP („bone morphogenetic protein”) exprimat de o genă și secretat de celulele ectodermului de pe flancurile șanțului neural.

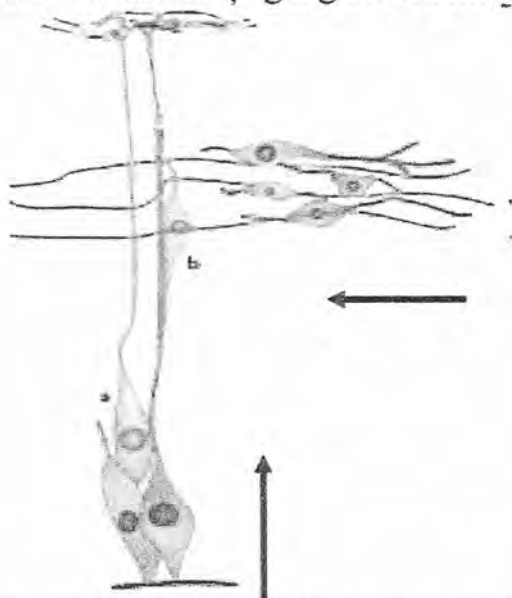
De asemenea este foarte probabil să intervină și unele celule nevroglice a căror rol în morfogeneza sistemului nervos încă nu a fost clarificat. Neuronii vecini ce influențează și uneori chiar dirijează dezvoltarea unui neuron anumit prin semnale chimice sunt uneori grupate în ansambluri funcționale numite plastic „comitete de acțiune”.

Un aspect impresionant al neurogenezei este faptul că foarte mulți neuroni, mai ales cei corticali **migrează** de la locul lor de origine la locul unde trebuie să ajungă pentru a funcționa. Acest proces are loc în perioada embrionară dar se produce și în creierul adult când celulele stem aflate în rezervă (mai ales în hipocamp) se diferențiază și se așează la locul potrivit.

Cel mai bine cunoscut proces de migrare a neuronilor se produce în cursul morfogenezei scoarței cerebrale și a celei cerebeloase. Este vorba de o migrare a celulelor realizată printr-un proces numit **nucleokineză** dirijată de semnale genetice endocelulare și de semnale externe venite de la celulele din jur (factori de creștere, factori motogenici, neurotransmițători, molecule ghid - de ex. duplecortina DCX) (O'Rourke). Procesul

cuprinde o primă fază în care neuronul migrator trimite spre locul unde trebuie să ajungă o prelungire. Apoi nucleu este transportat în etape succesive (saltatoriu) cu ajutorul contracțiilor sistemului de microtubuli (fiind precedat de centrosom și de aparatul lui Golgi). În a treia fază prelungirea inițială se retractă. În cursul acestei migrații neuronii folosesc ca pe o schelă fibrele unor celule nevroglice de care se agață și aderă grație unei proteine speciale (astrolactina).

Această migrare se face în cortex pentru celulele excitatorii în sens radial de la peretele ventricular spre convexitatea emisferei, iar pentru celule intercalare (interneurale) în sens tangențial de la eminența ganglionară medială.



Migrația radială și transversală a neuronilor corticali

Deficiențe genetice, uneori transmisibile ale procesului de migrație pot duce la anomalii grave (cum ar fi lisencefalia a cărei apariție e legată de cromozomul X și care determină o oligofrenie cu crize de epilepsie). De asemenea avem sindromul Kallman în care există un deficit al migrației spre hipotalamus al neuronilor secretori ai hormonului de creștere (ce se află sub controlul genelor Kal1 de pe ramura mică a cromozomului X, KAL2 de pe cromozomul 8, KAL 3 de pe cromozomul 20 și KAL4 de pe

cromozomul 3) și care se manifestă prin hipogonadism și lipsa mirosului (anosmie). De asemenea unele dislexii au fost explicate prin defecțiuni genetice ale migrației neuronilor (Galaburda).

Unul din cele mai fascinante aspecte ale neuroconstrucției este acela al **formării prelungirilor neuronale** care înmuguresc din corpul neuronal dar apoi se extind încetul cu încetul (uneori pe distanțe de ordinul metrului) strecurându-se inteligent printre populațiile de neuroni ce îi stau în cale și ajung exact în locul unde trebuie, căci neurogeneza nu implică numai formarea neuronilor dar și interconectarea lor într-o **rețea** cu contacte bine precizate de informațiile din genom. Geometria acestei rețele asigură prin structura sa funcționarea sistemului nervos atât pentru realizarea funcțiilor neurofiziologice cât și celor neuropsihologice. De această construcție depind așadar și caracteristicile de bază înăscute ale psihismului uman. În acest sens s-a urmărit - printre altele - direcționarea genetică a creșterii axonului. Ea este acționată de **conul de creștere axonal** care se află în vârful mugurului axonal și se deplasează prin creștere ca o amibă ce-și caută drumul prin diferite tactisme (fenomene de atracție sau de respingere față de celule întâlnite) în cadrul câmpurilor de orientare spațială generate de genele homeotice.

Se știe acum că axonul este ghidat spre destinația sa prin patru procese: de *chemoatracție*, *chemorepulsie*, de *atracție de contact* și de *repulsie de contact*. Ele sunt determinate de celule vecine, aflate pe parcursul viitorului axon ce acționează prin anumite molecule secretate (cum ar fi neurinele și semaforinele) asupra vârfului mobil al axonului (înzestrat cu receptori specializați).

Studiul modului cum sunt atrase și dirijate prelungirile neuronale a dus la descoperirea de către Rita Levi Montecini (premiu Nobel, 1986) și V. Hamburger în 1950 a **neurotrofinelor** sau factorilor de creștere neurali. Acestea sunt niște molecule mici proteice de semnalizare care determină sau influențează diferențierea, creșterea prelungirilor și supraviețuirea neuronilor.

În sistemul nervos uman acționează cinci neurotrofine: NGF sau p75NTR (exprimată de o genă de pe crom.1), BDNF (crom 11), NTF3 (crom 12), NTF4 (crom. 19), NTF5 (crom 19).

Neurotrofinele acționează prin intermediul a două clase de receptori familia TNF receptorilor și familia receptorilor tirozinkinazelor ce se află pe celulele lor țintă.

Aceste neurotrofine sunt importante și la adult căci stimulează și dirijează neurogeneza atât de importantă pentru procesul de învățare și de dezvoltare a memoriei. De asemenea controlează procesul de apoptoză. Astfel fixarea lor pe receptorii TNF declanșează apoptoza în timp ce dacă se fixează pe receptorii tirokinazelor blochează apoptoza.



Rita Levi Montalcini (n1909)

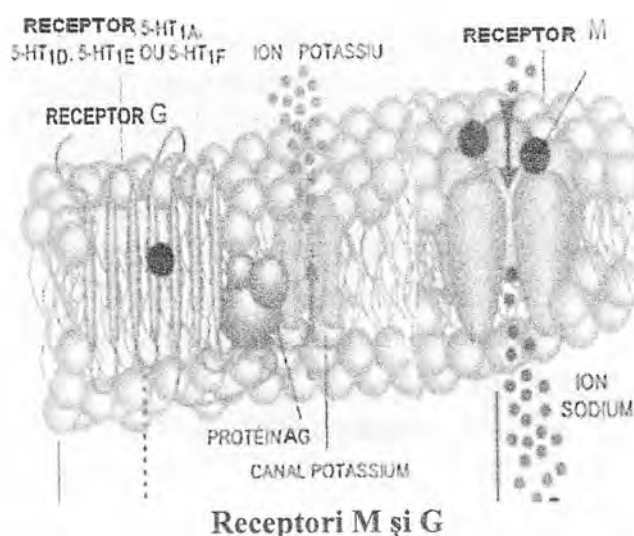
Interesant este că aceste neurotrofine, cresc în creierul persoanelor îndrăgostite cum au arătat cercetările universității din Pavia. Se încarcă folosirea lor pentru a stimula refacerea țesutului nervos când este lezat mai ales la nivelul măduvei spinării.

Unele afectări ale genomului,transmisibile ereditar printr-un complex de mai multe gene, pot produce erori de conectivitate între neuroni ceea ce duce la greșită organizare a conexiunilor nervoase și chiar a poziționării neuronilor ca în diferitele ectopii corticale, ectopii dendritice sau displazii corticale. De asemenea poate duce la apariția unor afecțiuni ca aceea a **autismului** în

care există o conectivizare eronată a neuronilor corticali. Se pare că genele HOXA1 (pe cromozomul 7p), HOXB1 (pe cromozomul 17q) dar mai ales genele NRXN1 (pe cromozomul 2p), NRXN2 (pe cromozomul 11q) și NRXN3 (pe cromozomul 14q) care sintetizează proteina *neurexină* ce intervine în formarea conexiunilor interneuronale sunt responsabilele genetice ale autismului a cărui bază anatomică e reprezentată - cum am spus - de diferite alterări ale conectivității neuronale (Persico și Bourgeron).

Extrem de impresionante sunt și progresele efectuate în domeniul identificării controlului genetic al formării și transmisiei semnalelor neuronale (una din funcțiile fundamentale ale neuronilor). Se știe că aceste semnale sunt mijlocite în mod general de membrana neuronală și în mod special de niște proteine foarte complexe din structura ei, care formează diferiții **receptori ionici** electrosensibili („voltage gated”) sau chemosensibili („ligand gated”). Unii sunt molecule canaliculare (receptorii M, canale ionice) iar altele sunt molecule filamentoase lungi ce străbat membrana de 7 ori (receptori G, metaboreceptori). Toate aceste canale sunt determinate de gene astăzi bine cunoscute.

Aceste gene ale canalelor ionice și receptorilor din membranele postsinaptice specifice pentru diferiții neurotransmițători sau neuromodulatori au putut fi izolate și clonate. Ele au permis un nou demers în studiile de farmacologie a transmisiunii nervoase, mai ales prin experimentări pe animale transgenice cărora li s-a distrus selectiv o anumită genă („knock out genetic”). Ele au aruncat o lumină nouă și asupra unor boli determinate de mutații la nivelul genelor ce controlează canalele ionice („ionchannel pathology”) cum ar fi epilepsia generalizată febrilă, miastenia gravă, paralizile periodice familiale hipo sau hiper potasemice, unele miotonii, unele forme de migrenă familiale, ataxia periodică etc. și poate unele dezordini psihice.



Identificarea genelor receptorilor M și G a fost posibilă grație tehnicilor foarte avansate care au fost puse la punct în ultimele decenii. Grație lor astăzi se cunoaște contribuția genomului la edificarea unor baze logistice esențiale pentru funcționarea rețelelor neurale naturale. Printre acestea se află în primul rând genele ce permit funcționarea neurotransmițătorilor sinaptici.

Se cunosc astăzi genele pentru toți acești receptori:

1. **receptorii nicotinici de acetilcolină** (de tip M-canal ionic) sunt: CHRNA2(8p), CHRNA3(15q), CHRNA4(20q), CHRNA5(15q), CHRNA6(8p), CHRNA7(15q), CHRN9(4p) și CHRN10(11p);
2. **receptorii muscarinici de acetilcolină** (de tip G) sunt CHRM1(19A), CHRM2(6B), CHRM3(13), CHRM4(2) și CHRM5(15q);
3. **receptorii sinapselor glutaminergice de tip M** sunt pentru receptorii **NMDA**: NR1(9), NR2A(16), NR2B(18), NR2C(17), NR2D(19) și NR3A(9), pentru receptorii **KAINAT**: KA1(11), KA2(19), GLUR5(21), GLUR6(6) și GLUR7(1), pentru receptorii **AMPA** GLUR1(5), GLUR2(4), GLUR3(X) și GLUR4(11);
4. **receptorii sinapselor glutaminergice de tip G** sunt: mGLU1(6), mGLU2(3), mGLU4(6), mGLU5(11), mGLU6(6), mGLU7(3) și mGLU8(7);
5. **receptorii serotoninerfici de tip M** sunt HTR1A(15q), HTR1B(6q), HTR1D(1p), HTR1F(16), HTR2(5q), HTR6(1p) și HTR7(10q);

6. **receptorii serotoninerfici de tip G** sunt HTR2A(12), HTR2B(1) și HTR2C(X);
7. **receptorii dopaminergici** (de tip G) sunt DRD1(5q), DRD2(3q), DRD4(7) și DRD5(5);
8. **receptorii adrenergici** sunt: ADRA1(8), ADRA2(10), ADRB1(10), ADRB2(5) și ADRB3(8);
9. **receptorii gaba** (de tip M) inhibitori sunt GABRB3, GABRA5 și GABRG3 (toate pe 15q) și GABRB1(4p)(ultimul cu constanta de timp lungă).

Tot atât de importante pentru funcțiile neurofiziologice somatice și vegetative ca și pentru cele psihice sunt neuromodulatorii și receptorii sistemului **opioid**. Acesta este implicat în special în gestionarea stărilor emoționale (prin sistemul de răsplată), al durerii și are un rol important în consumul și dependența de droguri, cum vom vedea. De aceea prezintă un deosebit interes pentru psihologi și psihiatrii.

În organismul uman se sintetizează patru opioizi:

1. **endorfinele** expresie a genei POMC de pe cromozomul 2p;
2. **enkefalinele** expresie a genei PENK de pe cromozomul 8q;
3. **dinorfinele** expresie a genei PDYN de pe cromozomul 20 și
4. **nociceptinele** expresie a genei PNOC de pe cromozomul 8p.

Acțiunea acestor opioizi se exercită prin intermediul a patru receptori de tip G: receptori **mu(μ)**, **delta(δ)**, **kappa(κ)** și **receptorii pentru nociceptină**.

Acești receptori sunt esențiale pentru foarte multe funcții fiziologice și psihice. Vom reda mai jos cei patru **receptori opioizi**, genele care le exprimă, locul unde sunt localizați în sistemul nervos central și principalele lor funcții după Fine și Russel. Lângă numele genei am indicat și cromozomul pe care se află.

Din examinarea acestui tabel se poate vedea clar importanța pentru funcțiile nervoase organice și psihice a determinării genetice a sistemului opioid.

Receptor	Gene	Localizări	Funcții
Delta	OPRD (1)	În creier: nucleii pontini; amigdala; bulbii olfactivi;	analgezie; efecte antidepresive; dependență biologică;
Kappa	OPRK1(8)	În creier: Hipotalamus; substanța cenușie; periventriculară; claustrum În măduvă: substanța gelatinoasă;	analgezie spinală; sedare; mioză; inhibiția secreției hormonului antidiuretic;
Mu	OPRM1(6)	În creier: talamus; striat; substanța cenușie periventriculară; scoarța cerebrală (straturile III și IV); În măduvă: substanța gelatinoasă (din cornul posterior);	Mu ₁ analgezie supraspinală; dependență biologică; MU ₂ euforie; mioză; depresie respiratorie; reducerea motilității gastrointestinale; dependență biologică;
Nociceptin	OPRL1(20)	În creier: cortex cerebral; amigdală; hipocamp; nuclei septali; habenula; hipotalamus; În măduvă	anxietate; depresie; foame; toleranță la agoniștii receptorilor mu.

Moleculele de neurotransmițători ca și cele ale sistemului opioid împreună cu receptorii lor nu sunt singurele expresii genetice implicate în funcționarea sistemului nervos. Ele sunt printre cele mai importante Pe lângă ele însă mai sunt multe, foarte multe altele legate de activitatea neuronilor dar și a

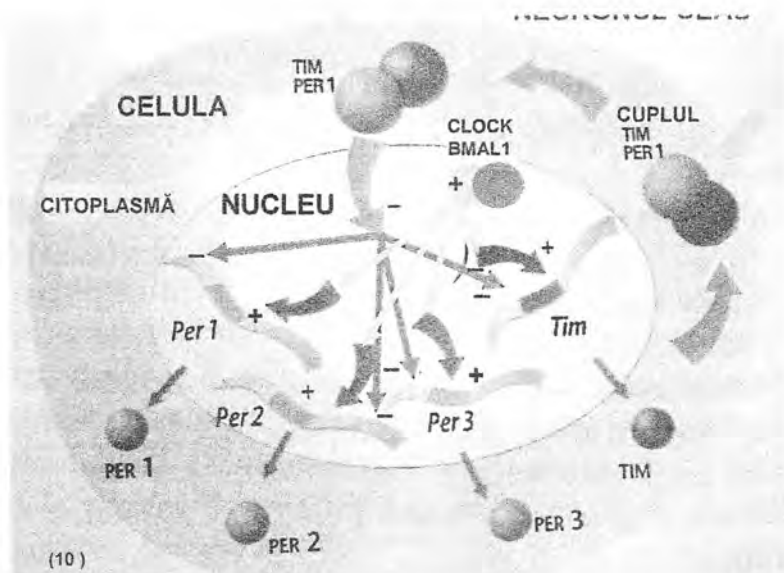
nevroglii care sunt minuțios studiate din punct de vedere genetic.

Ca un exemplu de supraspecializare a neuronilor vom da diferențierea neuronilor din nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului.

În acest nucleu că există un grup de neuroni specializată care au un ciclu funcțional de 24 ore ce nu are nici o legătură cu ciclurile reproductive ale celulelor, și nici cu influențele unor procese ciclice din mediu cum ar fi ritul zi-noapte. Ciclul neuronilor aceștia, care se menține și când neuronii respectivi sunt scoși din organism și conservați în culturi, este folosit drept **ceasul biologic** fundamental care determină **ritmul circadian** sau **nicthemeral** al organismului în care se înscrie și ritmul veghe-somn.

Activitatea ritmică a acestor neuroni se datorează unor **gene** a căror expresii (proteine sintetizate de ele) funcționează ca un feedback negativ ce frenează propria lor activitate (printr-un proces de transcriptare). Astfel de feedback-uri negative pentru anumite valori ale parametrilor lor intră în oscilație și operează ca un ceas.

Acest ceas, care filogenetic este extrem de vechi, la *Drosophila* conține două gene: una *per* (de la Period) și alta *tim* (de la Timeless) care se exprimă prin proteinele PER și TIM. Acestea se cuplează între ele și cuplul astfel format se acumulează în citoplasmă. Când acumularea lui depășește un anumit prag, cuplul pătrunde în nucleu, blochează transcripțiile genelor *per* și *tim* și propria lui sinteză și ca urmare concentrația lui începe să scadă. Când această concentrație scade sub un anumit nivel un alt cuplu (dimer) format din două molecule, una CLK și alta CYC sintetizate de genele *clock* și *cycle* la *Drosophila* (sau *clock* și *b-mal 1* la mamifere), activează transcripția genelor *per* și *tim* și ciclul reîncepe de la capăt.



Neuronul ceas din n. suprachiasmatic (sursa: www...)

Dat fiind că acest ciclu este determinat de cele șase gene amintite (per1, per2, per3, tim, clock, clk (sau b.mal.1) durata somnului depinde de diferitele variante (alele) ale acestor gene. De aceea durata somnului este un caracter individual, extrem de variabil determinat de genom.

Gena PER1 se află pe cromozomul 17 gena PER2 pe cromozomul 2, gena PER3 pe cromozomul 1, gena CLOCK se află pe cromozomul 4, gena B-MAL 1 se găsește pe cromozomul 11 iar gena TIM(TIMLESS) pe cromozomul 12.

Printre semnalele de ieșire pe care ceasul suprachiasmatic le utilizează se află vasopresina. Interesant că aceste gene au și alte efecte. Ele intervin astfel în consumul și dependența de cocaină.

Un alt exemplu de supraspecializare neuronală este acela al **neuronilor secretori** din hipotalamus. Acești neuroni sunt diferențiați ca niște adevărate celule endocrine.

Neuronii parvocelulari secretori din hipotalamus secretă patru hormoni hipofizotropi (releasing factors) somatostatina și dopamina care prin sistemul port hipotalamo-hipofizar ajung în

hipofiza anterioară. Fiecare din aceștia are o determinare genetică precisă.

Tirotropin releasing factor (tiroliberină) un tripeptid secretat de neuronii parvocelulari ai porțiunii centrale a nucleului paraventricular și exprimat de gena TRH de pe crom 3q și cu receptori exprimați de gena TRHR de pe crom 8.

Corticotropin releasing factor (corticoliberină) este o secvență de 41 aminoacizi formând un dimer secretat de neuronii parvocelulari ai nucleului paraventricular și exprimat de gena CRH de pe crom 8 și cu receptori exprimați de gena CRHR de pe crom 8.

Gonadotropin releasing factor (gonadoliberina) este un polipeptid de 10 aminoacizi secretat în valuri pulsatile de nucleul arcuat și de neuronii ariei hipotalamice preoptice și exprimat de gena GRH de pe crom 8 cu un receptor exprimat de gena GRHR de pe crom 4.

Growth hormon releasing factor (somatoliberină) este un polipeptid lung de 44 aminoacizi secretat de nucleul arcuat și exprimat de gena GHRH de pe crom 20 cu receptori exprimați de gena GHRHR de pe crom 7.

Somatostatina este un lanț de 28 acizi aminați secretat de neuronii periventriculari și exprimat de gena SST de pe crom 3 cu receptori exprimați de gena SSSTR 1 de pe crom 14.

Alți neuroni (de astă dată magnocelari) secretori, tot din hipotalamus, și anume din nucleii paraventricular și supraoptic secretă doi hormoni pe care îi transportă în lungul axonului lor până în hipofiza posterioară unde se depun sub forma corpusculilor lui Herring. Bineînțeles că și aceștia au o determinare genetică.

Hormonul antidiuretic sau vasopresina este un polipeptid de 10 aminoacizi exprimați de gena AVP de pe crom 20 cu trei tipuri de receptori de pe cromozomii 10, 1 și 12. Acest hormon are implicații psihologice căci determină sau favorizează comportamentul agresiv și ameliorează funcțiile mnezice.

Oxitocina este un polipeptid de 9 aminoacizi exprimat de gena OXT de pe crom 20 cu receptori exprimați de gena OXTR de pe crom 3. Nu trebuie să uităm implicațiile multiple ale oxitocinei în comportamentul uman de la orgasm la comportamentul matern, de la stimularea sexuală la creșterea încrederii în sine și a generozității. Totodată favorizează funcțiile mnezice și inhibă formarea toleranței la droguri.

11. Genetica plasticității sistemului nervos

Multă vreme cei angajați în domeniul cercetării sistemului nervos au fost convinși că acesta odată ajuns la maturitate rămâne neschimbat tot restul vieții sale. Această convingere a fost susținută de caracterul postmitotic al neuronilor care odată diferențiați nu se mai multiplică.

Încă din 1925 marele naturalist A. Bethe a lansat conceptul de **plasticitate** a sistemului nervos care la vremea aceea a stârnit multe critici până ce a fost confirmat. O perioadă s-a crezut că numai anumite regiuni privilegiate cum e hipocampusul au capacitatea de a se restructura.

Demonstrarea plasticității neuronale a fost una din cele mai importante contribuții ale secolului XX (Norman Doidge). O serie remarcabilă de cercetări au confirmat că plasticitatea neuronală este un atribut al întregului encefal (M. Merzenih, J. Kaas, J.-T. Wall, J. Xu, W. Jenkins și mulți alții). Astăzi se știe că memorizarea, învățarea și în general întreaga activitate cognitivă depind de această plasticitate.

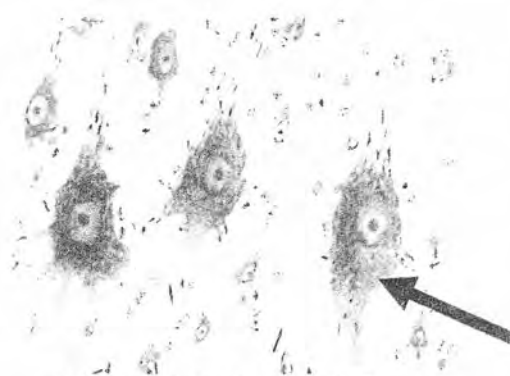
A) Un prim aspect al plasticității sistemului nervos este însăși **morfogeneza** sa pe care am expus-o în capitolul precedent și care presupune remanieri continue dirijate genetic ale rețelelor neuronale până la atingerea maturității. Sunt modificări care duc treptat la o organizare din ce în ce mai complexă și mai eficientă. Evident că la acest proces de perfecționare structurală li funcțională – care implică o scădere a entropiei – contribuie și factori epigenetici din mediul intern și din mediul ambiant.

B) Un al doilea aspect al modificărilor ce pot surveni în sistemul nervos este oferit de **îmbătrânirea** acestuia.

Odată cu îmbătrânirea, începând de la 20 de ani unele celule nervoase încep să se **altereze**.

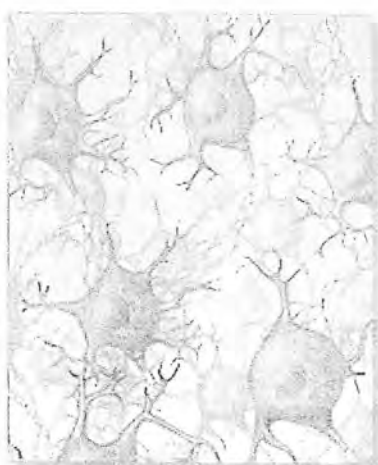
Unele celule nervoase își pierd din dendrite, unele dendrite își pierd din spini, sinapsele se împuținează și ele iar corpul neuronal se reduce și se zbârcește.

De multe ori este vorba de o acumulare progresivă de pigment galben sau **lipofuscină**. Acest pigment de uzură de origine lizozomială - care se găsește în mod normal în unii neuroni - se acumulează, deplasează nucleul și ajung să blochează toată activitatea celulelor nervoase care până la urmă dispar.

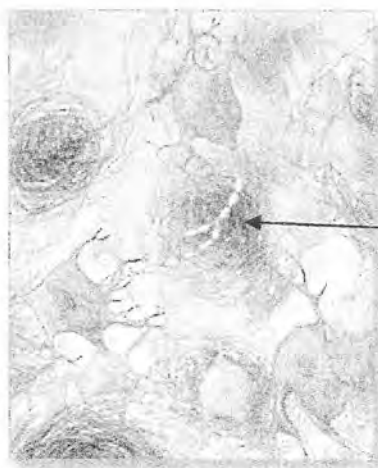


Neuroni cu lipofuscină

Aspectul cel mai important care caracterizează îmbătrânirea sistemului nervos este **moartea și dispariția neuronilor**.



Țesut nervos adult



Placă senilă

Țesut nervos bătrân

S-a putut preciza că această dispariție se produce prin **necroză**, dar mai ales prin **apoptoză**. Ea se face cu o rată de circa

10-20 milioane neuroni pe zi, luând în considerare tot sistemul nervos și de circa 100.000 de neuroni pe zi la nivelul neocortexului. În felul acesta în decadele IX și X se ajunge la o pierdere de circa 25% din capitalul neuronal (C. Bălăceanu-Stolnici și colab. - 1980). Evident că aceasta modifică structura și funcționarea rețelelor neuronale și explică modificările neurologice dar mai ales psihologice ale bătrâneții.

Atunci când este vorba de **necroză** fenomenul se petrece la nivelul corpului și prelungirilor neuronale și nu are o determinare genetică. Când însă îmbătrânirea implică degenerări neuronale și procese de apoptoză alterațiile neuronale inițiale sunt la **nivelul genomului** fiecărui neuron afectat în parte. În acest caz e vorba de efectele unor agenți mutageni fizici (în special radiații) sau chimici exogeni sau endogeni (în special radicalii liberi oxidanți sau glucoza) asupra ADN-ului (pe care le-am prezentat în capitolul 5) din neuroni, efecte care se acumulează odată cu trecerea anilor. Este vorba de teoria **acumulării de erori** la nivelul genomului.

Este posibil ca unele erori să se producă și să se acumuleze în citoplasma neuronilor sau la nivelul membranelor prin însăși procesele ce definesc viața celulară (uzura prin funcționare).

Menționăm că în cazul neuronilor *care nu se divid* nu pot fi invocate cauze legate de repetarea diviziunilor celulare în special uzura telomerelor cromozomiale și recombinări de ADN. De asemenea teoria limitării diviziunilor celulare a lui Hayflick nu poate fi luată în considerare.

Depopularea neuronală a fost explicată de unii autori prin procese **autoimune** în cursul cărora sistemul imunologic numai recunoaște neuronii organismului ca fiind o parte a organismului („self”) și îi atacă și distruge.

Fenomenele autoimune - care generează uneori o clasă gravă de boli au și ele o determinare genetică. Genele implicate sunt cele responsabile de exprimarea unor imunoglobuline, a receptorilor celulelor T sau aparțin complexului major de histocompatibilitate (HMC sau HLA).

Îmbătrânirea sistemului nervos presupune și o **reglare genetică programată** care s-a realizat prin mecanismele evoluției. Ea explică faptul că durata medie și durata maximă de viață sunt caracteristice pentru fiecare specie. Acest lucru explică și e ce longevivii au părinți sau bunici longevivi (Confort). În

reglarea genetică a îmbătrânirii intervin **gene letale** care programează încă de la nivelul genomului germinal moartea celulelor respective folosind și ceasurile biologice care măsoară timpul prescris până la activarea lor. De asemenea unele cercetări, mai ales pe levure, au arătat existența unor **gene antiîmbătrânire** („anti ageing”).

Până acum toate strategiile folosite (igieno-dietetice, medicale) pentru amânarea și întârzierea procesului de îmbătrânire și pentru prelungirea vieții s-au adresat mecanismelor non-genetice ale senescenței. Descoperirea bazelor genetice ale îmbătrânirii și morții naturale deschide noi perspective ce astăzi sunt încă din domeniul ficțiunii. Se întrevide posibilitatea de a bloca genele letale și de a activa sau introduce gene anti ageing prin inginerie genetică.

C) Al treilea aspect legat de plasticitatea sistemului nervos este cel al **memorizării (învățării)**.

Memorizarea presupune reținerea în rețelele nervoase pe un anumit interval de timp a unor informații chiar după ce sursa lor a încetat să funcționeze. Această păstrare se poate realiza pentru intervale de timp scurt (de ordinul secundelor sau minutelor) exploatând timpii de latență ai transmisiunii neuronale și sinaptice și folosind diferite circuite de întârziere (cum ar fi circuitele reverberante). Sistemul nervos are însă posibilitatea să rețină unele informații timp îndelungat, uneori de mai multe decenii. Acest lucru presupune modificări durabile ale elementelor ce compun rețelele nervoase ca și a contactelor dintre ele. Perenitatea acestor modificări uneori de a lungul întregii vieți este posibilă datorită caracterului post mitotic al neuronilor care persistă fără să se dividă și păstrează modificările respective.

Aceste modificări se realizează numai la nivelul celulelor somatice neuronale (și probabil nevrogliale) și nu afectează celulele germinale. De aceea **nu sunt transmisibile ereditar**. Toate informațiile memorate (învățate) de un individ nu se pot transmite genetic urmaților datorită barierei lui Weismann care

am văzut că nu permite influențarea genomului celulelor germinale de către celulele somatice.

Încă din 1913, Dolley a observat modificări în morfologia neuronilor produse de procesul de învățare.

Ele se manifestă prin:

1. diferențierea unor noi neuroni din celulele stem ce se află în hipocamp și alte regiuni cerebrale prin procesul de *neurogeneză a adultului*;
2. modificarea numărului de dendrite și de prelungiri terminale sau colaterale ale axonilor;
3. modificarea spinilor de pe dendrite;
4. modificarea numărului și distribuției sinapselor și a receptorilor;
5. modificarea pragurilor de excitabilitate ale sinapselor, în special a celor colinergice și a celor cu receptori NMDA;
6. modificarea unor parametri funcționali sau structurali încă incomplet cunoscuți ai neuronilor.

Unul din cele mai importante mecanisme este cel al modificărilor pragurilor de excitabilitate ale *sinapselor*. Rolul „punctelor de contact” din rețelele neuronale naturale și artificiale pentru a conferi rețelelor plasticitatea de care au nevoie pentru a avea memorie și a fi instruibile a fost precizat de marele psiholog canadian Donald Olding Hebb (1904-1985) autorul teoriei hebbiene care are și o modelare matematică. În acest sens menționăm că în 1985, Shashua a arătat că în timpul funcționării unei sinapse pe membrana postsinaptică se depun precipitate proteinice sub forma unor agregate fibrilare pe care le-a numit *ependimine* și care ar fi unul din suporturile memorizării ele modificând pragul sinapsei respective.



D.O. Hebb

Cele șase tipuri de modificări ce definesc plasticitatea neuronală sunt toate evident dependente de genomul fiecărui neuron în parte. Într-adevăr orice modificare structurală sau funcțională **de durată** presupune o schimbare în programarea genetică a celulei respective iar aceasta implică o schimbare în cromozomii respectivi. E vorba uneori de **mutații punctuale** ce apar în neuroni și care sunt provocate de activitatea acestora care lasă astfel o urmă. De cele mai multe ori e vorba de blocarea sau activarea unor gene printr-un mecanism de **retrotranscripție** (când anumite molecule se agață de ADN în locuri determinate).

În cursul funcționării sale în neuron se produc două clase de fenomene, unele în membrană și celelalte în citoplasmă.

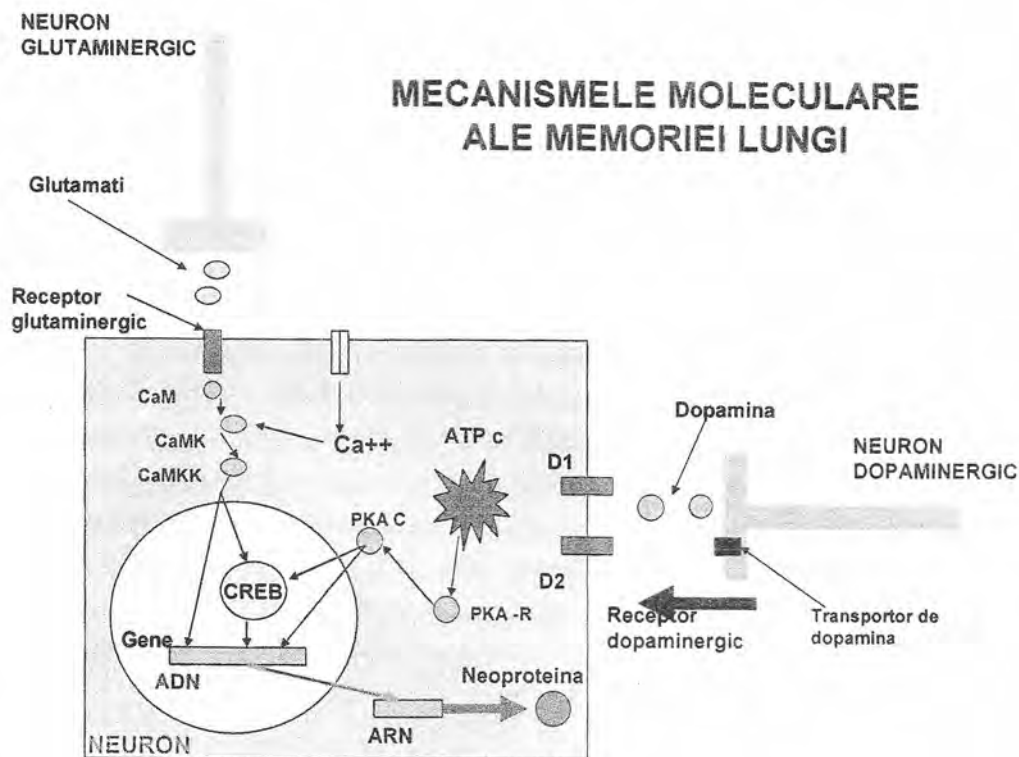
Fenomenele din membrană (producerea potențialelor de acțiune, migrarea lor, eliberarea de neurotransmițători în fanta sinaptică, fixarea acestora pe membrana postsinaptică) determină unele modificări în moleculele active membranare, în special canalele ionice electrosensibile (voltage gated) și chemosensibile (ligand gated). Acestea însă sunt trecătoare și pot servi de suport doar pentru memoria de scurtă durată.

Fenomenele din citoplasmă ce sunt declanșate de semnalele recepționate de neuroni produc în citoplasmă – pe lângă fenomenele din membrane – cascade de reacții chimice în care sunt implicate nenumărate proteine, ce pot conserva amintirea activității neuronului respectiv și ca atare pot servi teoretic drept bază a memoriei lungi.

Încă din prima jumătate a secolului XX, această concepție a dus chiar la o serie de experiențe interesante dar mai mult decât discutabile prin care se încerca transferul datelor învățate de la un animal la altul prin injectarea unor extrase cerebrale (J. McConnel), prin injectarea de ARN (Corning și John) sau pur și simplu animalul condiționat era dat ca aliment celui ce trebuia învățat (Humphries și Jakobsohn). Tot printre acești pioneri ai rolului proteinelor neuronale în memoria de lungă durată se

numără și H. Hyden care încă din anii 1943 a atras atenția asupra rolului nucleoproteinelor care prin structura lor descoperită mai târziu s-a văzut că dispun de posibilitățile de a conserva mesaje, și chiar de a le xeroxa prin duplicare complementară. Lucrurile sunt însă mult mai complicate.

Cercetări recente au arătat că acțiunea unui semnal neural sau hormonal asupra unui neuron declanșează în citoplasmă o serie de reacții chimice ce generează proteine (enzime). Astfel de ex. un semnal glutaminergic (mijlocit de receptori NMDA sau AMPA) declanșează o cascadă de reacții la care contribuie și ionii de calciu în care sunt implicate niște enzime din grupa **calmodulinelor** (caM). Alt exemplu este cel al unui semnal dopaminergic sau serotoninergic ce declanșează o „explozie” energetică prin ATPc care amorsează o altă cascadă de enzime din grupa fosfokinazelor A (PKA).

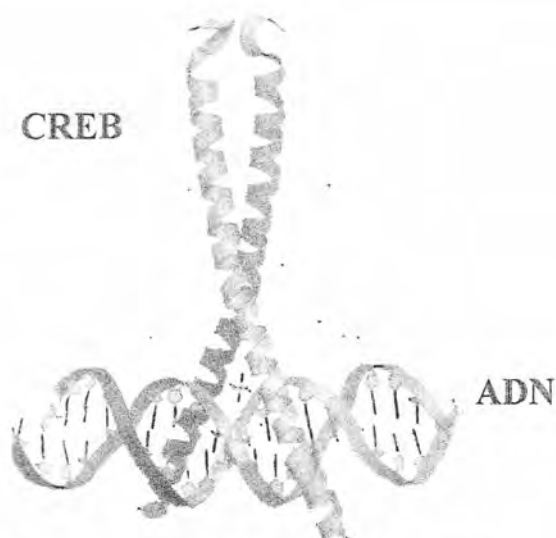


Aceste enzime astfel produse acționează asupra canalelor de potasiu și receptorilor postsinaptici modulând pragul sinapselor (Siegelbaum și Schuster; Kandel și Schwartz) sau numărul receptorilor (mai ales a celor AMPA) din membrana postsinaptică prin crearea de noi receptori (exocitoză) sau dispariția de receptori (endocitoză). Acest mecanism ar asigura o formă de memorizare chimică de scurtă durată. Memorarea de lungă durată am văzut că se menține însă mult, uneori decenii. Acest lucru nu este posibil în citoplasma neuronală unde ca în orice celulă există un continuu brasaj biochimic care nu permite o stabilitate moleculară.

De aceea paralel cu mecanismul de mai sus există un al doilea care este esențial pentru realizarea memorizării de lungă durată (prin potențare pe termen lung „LTP”). Enzimele activate de semnalul de intrare în neuron (în special **calmodulin kinaza calciu dependentă** „CaMK”) intră în nucleu și acționează asupra dublei elice de ADN, implicând astfel genomul în memoria de lungă durată, aspect esențial pentru realizarea plasticității sistemului nervos.

Important este faptul că aceste enzime nu pot acționa direct asupra ADN-ului ci doar cu ajutorul unei proteine speciale numită **CREB** (cAMP-response-elemente-binding) care este o transcriptază ce se fixează pe anumite porțiuni ale ADN-ului. E vorba de niște secvențe numite cAMP response elements (CRE) de care se fixează grație unei enzime CBP (CREB binding protein). De acolo blochează sau activează unele gene ceea ce constituie procesul molecular de memorare elementar de lungă durată (Barco și col.) căci genele respective prin proteinele pe care le sintetizează (exprimă) sau nu le mai exprimă, duc la crearea sau dispariția unor sinapse sau receptori.

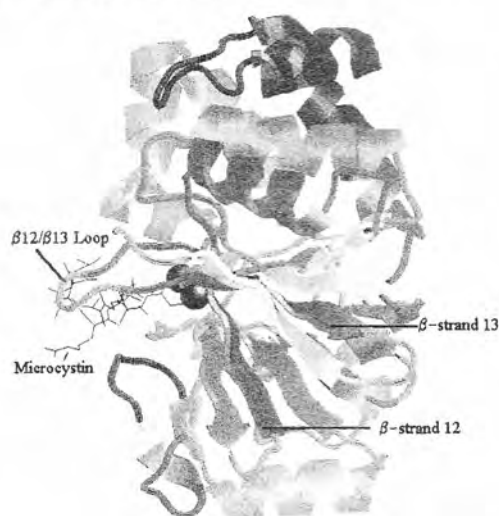
Molecula de CREB are un domeniu în formă de pensă cu două brațe cu care se fixează la locul ales pe ADN.



Moleculă CREB fixată pe lanțul ADN

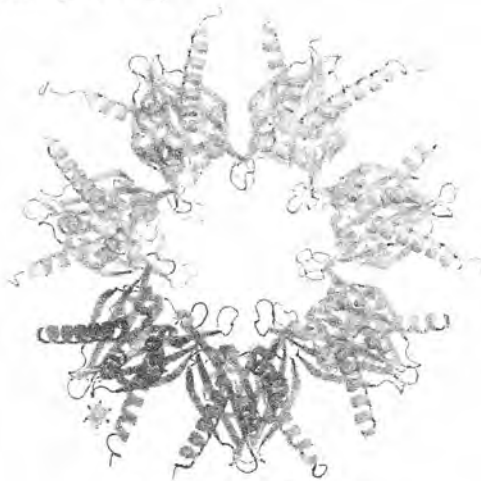
Există opt tipuri de molecule CREB fiecare determinat de o genă anumită: CREB1 (cromozom,2q), CREB2 sau ATF2(2q), CREB3(9p), CREB5(7p), CREB3L1(11q), CREB3L2 (7q), CREB3L3(19) și CREBL4(1q).

Prin acest mecanism materialul genetic din neuron este folosit ca substrat al memoriei de lungă durată ceea ce reprezintă un concept cu adevărat revoluționar.



Enzima PP1

Lucrurile au devenit și mai pasionante când s-a descoperit că în interiorul nucleului există o moleculă ce funcționează ca o „gumă” ce poate șterge efectele mijlocite de transcriptaza CREB (Kandel). Este vorba de proteinfosfokinaza **PP1** care a fost numită de unii **molecula uitării** și care are o acțiune defosforilantă asupra moleculei CREB. Cert este că animalele transgenice care nu sintetizează PP1 sunt semnificativ mai performante pentru învățare. De asemenea blocarea acțiunii moleculei de PP1 duce la o ameliorare a învățării și o prelungire a duratei memorizării. Acest proces foarte complex în care plasticitatea sinapselor este determinată de jocul dintre calmodulinkinază, moleculele CREB și PP1 sub influența evenimentelor din citoplasma neuronală a fost numit **metaplasticitate**. Este vorba despre plasticitatea plasticității sinaptice (Abraham și Bear).



Calmodulinkinaza

Menționăm că enzima PP1 este exprimată de gena PPP1Ca de pe cromozomul 11 iar calmodulinkinaza I este exprimată de gena CAMK1 de pe cromozomul 3.

Cercetări recente au evidențiat și o altă moleculă care acționează blocând CREB și ca atare care are un efect inhibitor asupra memoriei. Este vorba de *calcineurină* care este o fosfokinază (PP2B)(Mansui 2003) exprimată de gena PPP3CA de pe cromozomul 4. Ea are două configurații spațiale ce depind de concentrația ionilor de Ca^{**} , una activează și alta dezactivează enzima PP1.

După cum vedem memorizarea de lungă durată depinde de niște enzime exprimate de unele gene bine cunoscute. De asemenea se realizează printr-o transcripție care activează sau dezactivează unele gene implicate în formarea sinapselor și în reglarea pragului de excitabilitate a acestora.

12. Genetica psihologiei (I)

„Spiritul și cultura îi permit omului să nu fie total dependent de moștenirea sa ereditară, dobândindu-și adevărata libertate de ființă bio-psiho-socială”

(Wilson)

Psihicul, atât de complex în structurarea și funcționalitatea sa, de diferit, comparativ cu alte fenomene existente în univers, a suscitat încă din cele mai vechi timpuri și suscită în continuare, numeroase discuții contradictorii, privind ipostazele diferite sub care apare și, mai ales, dinamica funcționalității sale.

Nu de azi, ci dintotdeauna omul a căutat să afle care sunt sursele capacităților sale psihice și în ce fel se edifică. Filozofii au dedicat o atenție specială capacității de cunoaștere încă din vechime. Dar este ușor de presupus că nu numai ei, ci oricine și-a dorit să știe căror fenomene datorează el posibilitatea de a străbate cu mintea cele mai îndepărtate tărâmurile ale cosmosului și să pătrundă cele mai întunecate și mai încurcate umbre ale necunoscutului.

Dezvoltarea teoriei generale a sistemelor, dezvoltarea ciberneticii, a teoriei informației și progresele înregistrate în domeniul geneticii, au atras după sine și modificarea perspectivei de abordare a psihicului. Nu este cazul în această lucrare să aprofundăm natura psihicului uman pe care-l vom considera o realitate operațională pe care Popescu Neveanu a numit-o sugestiv **sistemul psihic uman**.

Descifrarea oricărui proces biologic, începând de la originea vieții și evoluția biologică, ajungând la caracteristicile

morfologice, fiziologice și biochimice ale organismelor și terminând cu conștiința, gândirea și comportamentul uman, nu poate fi realizată decât admitând în sistemul de elemente definitorii **componenta ereditară**.

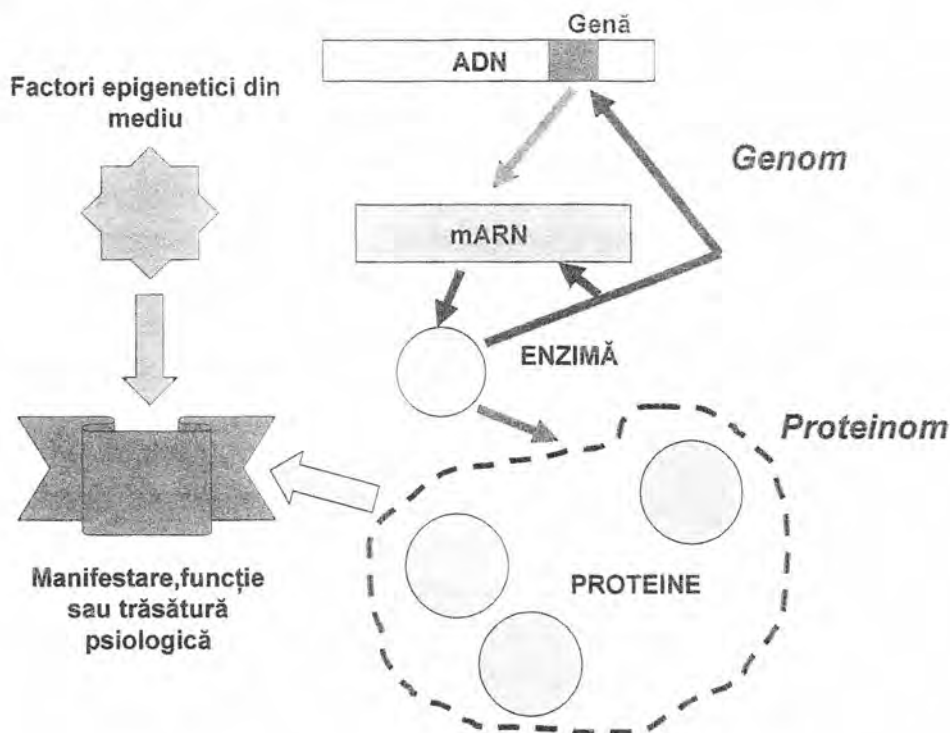
Genetica psihologică este un domeniu pe cât de interesant pe atât de dificil. El a luat în ultima vreme o deosebită dezvoltare mai ales în ceea ce privește psihologia comportamentului normal și patologic pe care o vom aborda în ultimele capitole ale acestei lucrări.

Paradigma principală pe care se sprijină acest demers este că toate manifestările psihice sunt expresia funcționării mașinii biologice și informaționale reprezentată de encefal. Cum acest organ este construit și funcționează sub o minuțioasă și precisă determinare genetică – așa cum am arătat-o în capitolul precedent – rezultă, chiar numai printr-o simplă deducție, că manifestările psihice depind printr-un lanț causal destul de complex de structura moleculelor de ADN cromozomial și eventual mitocondrial așa cum au fost moștenite de la ambii părinți prin mecanismele recombinante ale meiozei și fecundării. De aici, printre altele, rezultă că deoarece materialul genetic este o structură unicat de secvențe de nucleotide (sau baze purinice și pirimidinice) și psihismul fiecărui individ este un unicat. Oricât de reduționist și iconoclast ar părea, unicitatea noastră, identitatea noastră în univers este determinată de unicitatea genomului fiecăruia dintre noi. De asemenea rezultă că la construcția acestui unicat contribuie materialul genetic venit de la ambii părinți și înaintașii lor.

A doua paradigmă susține că psihismul, ca parte constitutivă a fenotipului deși este determinat de genom este profund modelat de factorii de mediu. Acest proces de epigeneză este realizat atât de mediul natural (ecosistem) cât și, în cazul omului, de elementele mediului social (tehnologie, limbaj, educație și mai ales cultură). S-a și subliniat că progresul omului modern nu se datorează microevoluției fizice ci doar *culturii* și tehnologiei, grație cărora noi ne deosebim de omul din Paleoliticul superior. Influențele acestea conferă manifestărilor

psihice un caracter hibrid cu dublă determinare genetică și epigenetică ce complică foarte mult cercetările de genetică a psihologiei.

Modelul general simplificat la maximum al determinării genetice a psihismului uman este redat în figura de mai jos.



Se vede că manifestările, funcțiile sau trăsăturile psihice se află sub o dublă determinare genetică și epigenetică.

Ponderile celor două determinări sunt variabile. De la caracter la caracter și de la caz la caz.

În istoria psihologiei, de-a lungul timpului s-au conturat două concepții privind originea și interpretarea psihicului.

A) Una dintre ele, este **concepția ineistă** („nature”) cu rădăcini în filosofia lui Platon, apoi în cea a lui Descartes și Kant, și ulterior preluată și dezvoltată de Fr. Galton, numită **teoria capacităților înnăscute**. Ea este subminată de două modele.

Primul, se referă la negarea și ignorarea totală a înăscutului sau ereditarului în geneza vieții psihice a individului, cu absolutizarea dobânditului și rolului determinant al mediului și educației. Conform acestei concepții, la naștere, individul uman este total lipsit de zestre genetică comportamentală, iar ceea ce va deveni el ulterior sub aspectul funcțiilor și capacităților psihice, trăsăturilor de personalitate și comportamentului, este rezultatul exclusiv al influenței factorilor de mediu, cu investirea supremă a rolului pe care îl joacă educația în psihogeneză („nurture”).

Cel de-al doilea model, se referă la absolutizarea unei continuități plate și ignorarea dis-continuității cu generarea de structuri noi în **traectoria generală a procesului psihogenetic**. Din această perspectivă, dezvoltarea psiho-comportamentală s-ar datora unor simple acumulări de ordin cantitativ de același ordin și rang, fără a se evidenția diferențe calitative între diferitele etape și stadii de dezvoltare, caracterizându-se astfel printr-o evoluție plată, liniară. Prin această interpretare, putem spune că, dezvoltarea își pierde practic sensul ei real și anume de generare a unor forme și structuri noi, de trecere graduală de la simplu la complex, de la inferior la superior.

B) Cea de a doua concepție se conturează sub forma **concepției genetiste**, („nature” plus „nurture”) care își are originea în filosofia lui J. Locke și gândirea materialiştilor francezi din sec. XVIII – Diderot, La Mettrie, Helvetius – fiind dezvoltată ulterior prin analiza psihologică sistematică de către H. Spencer. Viziunea actuală a principiului genetic și al dezvoltării vieții psihice, i-o datorăm lui J. Piaget, H. Wallon, L.S. Vâgotski și A.N. Leontiev.

Modelul exprimat de imaginea de mai sus realizează o revizuire a noțiunii de dezvoltare și contribuie la înțelegerea modului de organizare și funcționare a vieții psihice. El impune să luăm în considerare dimensiunea sa genetică și să supunem cercetării etapele evoluției sale anterioare.

Astfel, de pildă, Piaget a demonstrat că înțelegerea și explicarea adevăratei naturi a operațiilor formale ale gândirii nu sunt posibile fără

cunoașterea stadiilor pe care le parcurge dezvoltarea inteligenței – stadiul senzorio-motor, stadiul operațiilor concrete obiectuale, stadiul operațiilor în planul limbajului extern stadii care sunt controlate genetic.

Acest model impune unele completări:

a) Organizarea și funcționarea vieții psihice este **rezultatul interacțiunii complexe dintre ereditate și mediu**, dintre înăscut și dobândit, dintre stabil și invariabil, dintre biologic și cultural;

b) **Admiterea discontinuității** (a treptelor) pe traiectoria generală a dezvoltării psihocomportamentale și a deosebirilor de ordin **calitativ** între indivizii situați pe trepte diferite de dezvoltare (între copil și adult, între om și animal, între diferitele clase de animale), cât și individuale (mai ales la om: procese inferioare – de ex. senzațiile – și procese superioare – de ex. gândirea logico-simbolică, abstractă);

În lucrarea sa, din 1925, intitulată „Comportamentalismul”, R. Watson respinge totalmente diferențele în zestre ereditară cu care se nasc oamenii, astfel că după opinia sa, „toți indivizii sănătoși își încep viața pornind din același punct” ceea ce astăzi este contestat.

c) Spre deosebire de efectele genetice, care contribuie la discontinuitate și modificare precum și la continuitate, analizele longitudinale sugerează că efectele mediului ambiant contribuie doar la continuitate;

d) Corelarea în cursul analizei și a elaborării teoriei psihogenezei, a **planului ontogenetic** (dezvoltarea psihică la nivel individual) cu cel **filogenetic și istoric** (dezvoltarea psihică pe scară animală, până la om, iar la om, dezvoltarea psihică în plan istoric-cultural, în succesiunea epocilor și a generațiilor). De asemenea trebuie luate în considerare corelarea planului orizontal (sincronic) cu cel longitudinal (diacronic) cu individualizarea strategiilor genetic-comparative, de tip orizontal și longitudinal sau mixt.

Științele exacte nu se mulțumesc numai cu deducții logice, oricât de pertinente ar fi ele. Le trebuie date de observație și experimentale calitative dar și cantitative (măsurabile) precum și o serie de concepte sau modele teoretice. Din acest punct de vedere psihologia este un domeniu delicat, dificil și plin de

capcane. Manifestările psihice pot fi abordate din două perspective, ceea ce este foarte important pentru analiza lor genetică.

În primul rând există perspectiva **obiectivă** ce se ocupă doar de manifestările externe, vizibile și măsurabile ale activității psihice ce constituie comportamentul. Acest demers a adoptat modelul „cutiei negre” care face abstracție de tot ceea ce se petrece în interiorul conștiinței și nu studiază decât reacțiile vizibile direct sau indirect prin diferite aparate (electroencefalogramă, electromiogramă, conductibilitatea electrică a pielii, imagistică cerebrală, tensiune arterială, puls, ritm cardiac etc.). Conform acestui model ceea ce interesează este conexiunea operațională dintre intrări (semnalele de la receptorii fiziologici) și ieșiri (efectorii motori și vegetativi). Această perspectivă care definește **demersul behaviorist** (a lui Pavlov, Watson, Skinner, Ryle, Kantor ș.a.) din psihologie este cea mai comodă și mai folosită de geneticienii ce s-au ocupat de psihismul uman. Ea pune în paranteză conștiința și aspectele subiective și permit studiul asupra manifestărilor psihologice ale animalelor.

A doua perspectivă este cea **subiectivă** sau **existențială** ce ia în considerare trăirile subiectului și reflectarea în conștiință a evenimentelor percepute, gândite sau imaginate. Ea are la bază *introspecția* care este un fel de autocontemplare a tot ceea ce se petrece în fluxul conștiinței. Datorită modului de operare solipsist al psihismului uman, elementele subiective sunt un „secret” absolut al fiecăruia și nu pot fi cunoscute de alții decât sub forma relatărilor verbale sau scrise ale celui ce le trăiește și gândește cum este foarte clar în cazul trăirilor elementare (qualia). J.P. Sartre spunea pe bună dreptate – din acest punct de vedere – „omul se naște, trăiește și moare singur”. De aceea științele exacte se feresc de această perspectivă în care nimic nu poate fi observat sau măsurat și totul se bazează pe deducții făcute pe relatări linguistice ceea ce îi conferă o lipsă de fiabilitate și un caracter vag și fluid.

Cu toate acestea psihologia subiectivă sau introspectivă a putut deveni într-un anume fel și științifică. Studiile de caz și

studiile populaționale bazate pe **interviuri, teste și chestionare cuantificabile și analizabile statistic** aparțin indiscutabil științelor exacte. Valabilitatea lor este o funcție a tehnicilor folosite a căror fiabilitate depinde însă de pregătirea cercetătorului, de fiabilitatea instrumentelor utilizate și de gradul de cooperare dintre examinator și examinat.

Genetica psihologică are două scopuri.

Unul din scopuri își propune să stabilească ce caractere sau performanțe psihice **sunt ereditare**, ce tip de ereditate prezintă și în ce grad variabilitatea genetică influențează un grup populațional în care mai survine și o variabilitate a fenotipurilor pricinuită de **factorii de mediu**.

În unanimitate, astăzi, se acceptă faptul că dezvoltarea psihică implică, în mod normal participarea eredității și a mediului. În condiții experimentale și prin încrucișări selective (la animale) și prin compararea liniilor consanguine și a descendenților rezultați din încrucișarea acestor linii - se studiază rolul eredității în geneza agresivității, a preferinței pentru alcool, a comportamentului sexual.

Al doilea scop urmărește **stabilirea mecanismelor** moleculare (ADN, ARN, proteine) care determină un anumit caracter ereditar în special identificarea genelor responsabile.

Importanța analizelor genetice și ambientale multivariabile rezidă în potențialul lor de a pune în evidență bazele genetice și de mediu a covariației fenotipice. Dezvoltarea analizelor genetice cantitative multivariabile este unul din cele mai importante progrese în genetica comportamentului din ultima decadă.

În cercetările de genetică psihologică este necesar să precizăm ce aspecte psihologice vrem să urmărim (trăsături de personalitate, temperamente, aptitudini, acte comportamentale, etc.). Lucrul nu este totdeauna ușor căci definirea lor exactă este dese ori dificilă, fiindcă nu există cu privire la toate o unanimitate de păreri și fiindcă - așa cum am mai spus - determinarea lor genetică este de foarte multe ori **poligenică** ceea ce face ca diferențele dintre diferitele variante posibile să fie vagi, continue și greu de delimitat, iar legile lui Mendel sa numai fie respectate.

De asemenea mecanismul exprimării genelor la nivelul fenotipului nu este simplu. Uneori alelele omoloage de la ambii părinți își însumează efectele.

În acest caz avem o **varianță aditivă**. De multe ori însă alela unuia din părinți maschează efectele alelei omologe a celuilalt. În acest caz avem o varianță **non-aditivă** sau o **dominanță**. Alteori efectele unei alele dintr-un anumit loc cromozomial sunt afectate de alele situate pe locuri diferite pe cromozomul omolog (în poziție *cis*). În acest caz avem un alt tip de varianță **interactivă** numită **epistazie**. Toate acestea complică mult studiul eredității unor caractere mai ales când sunt poligenice.

Am văzut că, în general, toate aspectele psihologice au o dublă determinare genetică și prin factorii de mediu. Această dublă determinare o regăsim și în apariția variațiilor fenotipurilor, după cum am prezentat și în primul capitol.

Un concept genetic mult dezbătut este cel de **heterosis**. Este vorba de apariția unui fenotip cu caractere genetice mai eficiente decât al celui mai eficient din părinți. Heterozisul a fost realizat în agricultură și zootehnie prin hibridări controlate. El poate apărea și în cursul împerecherilor aleatorii (cum se întâmplă în general la om).

Heterozisul poate fi determinat prin supradominanța heterozigotică (heterozigotul este mai eficient decât variantele homozigote) sau prin eliminarea „tarelor” (genele deficitare homozigote sunt eliminate).

Opus heterozisului este **depresia de hibridare**.

Ea se poate produce prin hiperdominanța heterozigotică ce își impune ineficacitatea (în acest caz heterozigotul este mai puțin dotat) sau prin creșterea homozigoților recesivi cu efecte negative (ca în cazurile de încrucișări consanguine).

Ambele aspecte au un deosebit rol în analiza geneticii psihologice.

Demersurile folosite sunt multiple (Birren și Schaie):

1 - Studiile de genetică populațională care au drept scop determinarea frecvenței și distribuției statistice a alelelor și

proporțiile relative ale diferitelor genotipuri în interiorul unei populații, precum și factorii care mențin sau modifică frecvența și distribuția lor de la o generație la alta.

2 - Studiile familiilor prin arbori genealogici. Metoda studiului familial este relevantă în analiza transmiterii multor caractere ereditare umane normale și patologie. Însă, anchetele familiale sunt foarte greu de efectuat în cazurile normale (nu de boli manifeste), mai ales când este vorba să se meargă pe mai mult de trei generații. Documentele lipsesc și datele sunt destul de aproximative căci în general se bazează pe observațiile făcute de non-specialiști.

Unul din primii care a folosit studiile de familie pentru a stabili caracterul ereditar al unor manifestări psihologice a fost sir Francisc Galton (1822-1911) în două lucrări celebre (*Hereditary genius* - 1859 și *English men of sciences. Nature and nurture* - 1874) care pot fi considerate primele lucrări sistematice de acest gen. El a încercat să separe influențele ereditare („nature”) de cele educaționale („nurture”) și a semnalat că numărul persoanele dotate (sau supradotate) dintr-o familie scade pe măsură ce generațiile se succed.

3 - Studiul comparativ al fraților biparentali cu cei uniparentali și mai ales al copiilor biologici cu cei **adoptivi** completează metoda precedentă. Ea este utilă mai ales când părinții copilului adoptat pot fi și ei examinați.

4 - Studiul gemenilor este foarte valoros prin compararea modului cum anumite caractere se regăsesc la frații dizigotici și la cei monozigotici. Nu trebuie să uităm că gemenii identici crescuți separat furnizează o estimatie a eredității maxime a unei trăsături. Compararea concordanțelor dintre frați se face prin coeficienți de corelație. De asemenea s-a folosit mult indicele de ereditabilitate H^2 a lui Holzinger. Această metodă este în special relevantă dacă gemenii au fost crescuți în medii diferite așa cum a subliniat în 1925 H.J. Müller care a luat premiul Nobel pentru studiile sale asupra mutațiilor. Menționăm din proprie experiență că nu totdeauna (în lipsa amprente genetice) este ușor de stabilit caracterul monozigotic a gemenilor. Și în acest domeniu Galton a

fost un pionier cu lucrarea sa *The history of twins* publicată în 1875 în care a semnalat că ereditatea este mai puternică decât educația și totodată a fost primul care și-a dat seama că studiul gemenilor (monoziagoți și dizigoți) oferă o excelentă oportunitate pentru cercetător de a testa contribuția eredității în realizarea caracteristicilor individuale. În privința aptitudinilor mintale, studiile realizate pe gemeni, l-au condus pe Galton la concluzia că monoziagoții sunt mult mai asemănători în trăsăturile comportamentale decât dizigoticii.

În 1974 Nance a arătat importanța studiilor asupra descendenților gemenilor univitelini. Personal am putut studia descendenții unor gemeni univitelini căsătoriți cu gemene univiteline.



Sir Francisc Galton

De exemplu folosind gemeni monoziagoți „Centrul de cercetări pentru Gemeni și Adopții din Minesota” a publicat tabelul de mai jos care precizează procentul de hereditabilitate pentru o serie de trăsături de personalitate publicat de L. Gavrilă.

Trăsătura de personalitate	Definiția	Heritabilitatea (%)
Extrovertit	- intră ușor în contact cu ceilalți, este afabil, prietenos	61
Conformist	- acționează după reguli prestabilite, respectă tradițiile și autoritatea	60
Nelinistit (agit, panicard)	- anxios, se supără ușor, se simte vulnerabil, este sensibil	55
Creativ	- tendință de a deveni pierdut în gânduri și abstracții	55
Paranoic	- se concentrează asupra propriului eu și se consideră centrul lumii, se percepe că este exploatat, gândește: „lumea este înnebunită să mă aibă”	55
Optimist	- încrezător, plin de șarm și cu gând la victorie	54
Precaut	- evită riscurile	51
Agresiv	- violent fizic cu dorință și gust de răzbunare	48
Ambițios	- muncește din greu, pentru atingerea țelurilor pe care și le-a propus; este un perfecționist	46

5 - La animale s-au folosit experiențe de împerechere. Astfel Tyron prin 1940 a studiat o populație de șobolani dintre care unii aveau o mare facilitate de a rezolva problema labirintului, și alții o rezolvau cu greutate. A împerecheat între ei șobolanii performanți pe de o parte și cei non-performanți pe de altă parte. După câteva generații divergența dintre cele două loturi a crescut, cei performanți devenind mai performanți, în timp ce cei non-performanți au devenit mai non-performanți. Cu aceeași metodă a studiat emotivitatea, motivația alimentară, cea pentru mișcare și cea exploratorie și pentru toate a obținut rezultate asemănătoare demonstrând astfel determinarea ereditară a caracterelor amintite.

6 - În unele cazuri s-au putut efectua și studii de genetică cromozomială sau moleculară care au permis precizarea genelor implicate. Metodologia este dificilă și se bazează mult pe aspectele psihopatologice.

În acest sens trebuie să specificăm că de cele mai multe ori se precizează că o modificare la nivelul unei gene anumite produce o modificare a unui caracter psihic. Aceasta înseamnă

doar că gena este implicată în exprimarea la nivelul fenotipului a caracterului psihic considerat dar nu neapărat că este baza lui genetică moleculară. De asemenea nu trebuie să uităm – cum am mai spus – că cele mai multe caractere psihice au o determinare poligenică

Înainte de a încheia acest capitol de generalități privind genetica psihologică trebuie să menționăm că în ultimii ani s-a dezvoltat o pseudogenetică psihologică numită **memetică** (R. Dawkins). Potrivit acesteia creierul uman ar conține și ar utiliza niște unități informaționale culturale numite (prin analogie cu genele) **mime**. Acestea sunt unități cognitive care se pot transmite între indivizi și generații în cadrul unei colectivități umane. Ele permit **evoluția culturilor** prin modificarea lor aleatorie (echivalentă cu niște mutații) și prin selecție ca în modelul darwinian al evoluției biologice. Memele ar fi grupate în complexe transmisibile denumite **memotipuri**. Aceste memotipuri se manifestă în planul culturii prin aspecte care au fost denumite **femotipuri** (R. Auriger). Supraviețuirea memelor este asigurată printr-un comportament imitativ din partea indivizilor. S-au descris meme logice, simbolice, concret individuale, practice etc. Memetica cu toate aspectele ei există doar în planul culturii și nu are nici o conexiune cu genetica despre care am precizat că există în planul biologic.

Asemănător - dar nu identic - este conceptul de **inconștient colectiv** formulat de C. Jung. Potrivit acestuia în colectivitățile umane ar exista o structură supra individuală care fără să se conștientizeze s-ar impune din inconștient conștiinței umane și s-ar *transmite* din generație în generație fiind supusă unei anumite evoluții. Acest inconștient colectiv ar conține arhetipurile ce operează ca niște modele ce se transmit de la părinți la urmași și care ar exercita o influență a psihicului individual printr-o presiune intrapsihică („numinosum”). Și în acest caz este vorba de o ereditabilitate ce se realizează însă în plan cultural și care nu are nici o legătură cu genetica proprio sensu.

Am mai spus că nu tot ce este ereditar este și genetic. Aci ne aflăm în față cu un proces ereditar care are drept suport matricea de schimburi informaționale dintre membrii unei comunități.

13. Genetica psihologiei (II)

Studiul genetic al psihologiei se lovește de complexitatea sistemului psihic uman care dacă luăm în considerare teoremele limitative ale lui Göddel nu poate fi exhaustiv înțeles cu ajutorul puterii cognitive umane. Demersul universal folosit încă din antichitate este acela de a distinge și decupa oarecum artificial în cadrul sistemului psihic mai multe aspecte sau subsisteme și de a le studia separat. Este ceea ce au făcut și geneticienii.

Cea mai complexă structură este cea a **personalității** pentru definirea căreia Allport a găsit 49 de definiții diferite la care a adăugat și pe a lui: „personalitatea este ordonarea dinamică a acelor sisteme psihofizice ale individului care îi permit adaptarea sa *originală* la mediu”.

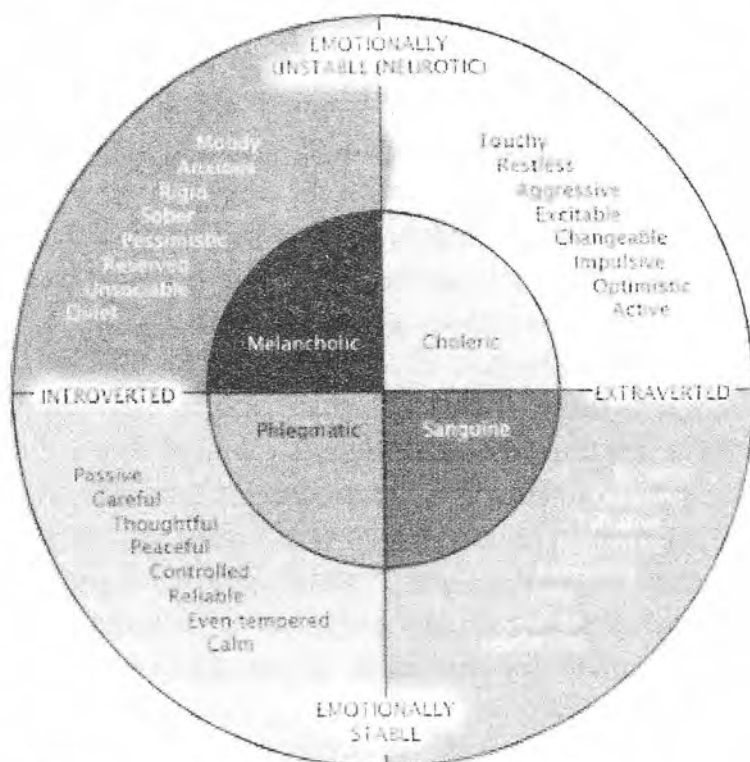
Personalitatea reprezintă structurarea, mai mult sau mai puțin stabilă a caracterului, intelectului și aspectelor fizice ale persoanei care determină adaptarea unică (individualizată, originală) a acesteia la mediu (Eysenck). Ea realizează principala diferență dintre indivizi, reprezentând profilul general sau o combinație de caracteristici psihologice ce influențează modul în care acea persoană reacționează și interacționează cu celelalte persoane sau cu mediul.

Denumirea provine de la cuvântul roman de origine etruscă „persona” care înseamnă mască și care se referea la una din cele 12 tipuri de măști pe care le foloseau actorii pentru a-și defini rolul.

Termenul de personalitate se referă la calitățile comportamentale stabile ale unui individ într-o mare varietate de circumstanțe. Factorii care motivează un individ sunt centrali personalității sale, dar chiar și oamenii cu o mare cunoștință de sine pot fi puși în încurcătură de unele acțiuni proprii, fiind destul de rare situațiile în care oamenii au o anumită înțelegere a motivelor interioare ce stau la baza acțiunilor lor.

Pentru a fi analizată calitativ dar mai ales cantitativ (cu diferitele teste – ca cele Minnesota) personalitatea nu a fost

studiată global ci luând în considerare anumite aspecte (temperamente, caractere, trăsături, dimensiuni). Din păcate nu există o unanimitate cu privire la aceste aspecte ceea ce complică mult sarcina geneticienilor care și-au propus să stabilească aspectele ereditare și eventual genetic – moleculare legate de fiecare din ele. Redăm mai jos – cu titlul de exemplu – imaginea modelului lui Eysenck despre personalitate.



Eysenck, S.I. and Eysenck, M.W. *Personality and Individual Differences*. Pearson Publishing, 1985.

„Personality and Individual Differences”, după Eysenck (sursa: www...)

După cum se vede nucleul dur al personalității este format de cele 4 tipuri de **temperament**. **Temperamentul** este modalitatea înăscută a răspunsurilor afective (personalizate) ale unui subiect la provocările din lumea reală dar și din cea a imaginarului.

Reamintim că tradițional se consideră că există patru temperamente, coleric, flegmatic, sanguin și melancolic.

Cu siguranță, *temperamentul* – latura dinamico-energetică a personalității – are un impact asupra felului în care un caracter evoluează, poate pentru că temperamentul poate influența felul mediului pe care un individ îl alege pentru el.

În 1945, antropologul american Ralph Linton, atrăgea atenția în cartea sa „Fundamentul cultural al personalității”, că unii oameni sunt mai calmi, iar alții mai irascibili, unii mai proști, în timp ce alții sunt mai inteligenți, unii mai apatici, alții mai rapizi în răspunsurile lor emoționale. Toate aceste diferențe psiho-comportamentale existente între oameni, deși conștientizate, erau considerate a fi normale, în firea lucrurilor, de aceea nu s-a încercat explicarea lor. În prezent ele sunt considerate, de fapt, diferențe temperamentale. Temperamentul este astfel, una din laturile personalității care se exprimă cel mai pregnant în conduită și comportament (mișcări, reacții afective, vorbire etc.). Drept argumente privind contribuția eredității în determinismul temperamentului, au fost vehiculate următoarele:

1. temperamentul fiind una din laturile primordiale ale personalității, se manifestă destul de timpuriu și poate fi cu mult înaintea altor componente;
2. el este o latură generală și maximal constantă de-a lungul vieții și reprezintă manifestarea tipului de activitate nervoasă superioară în viața psihică.

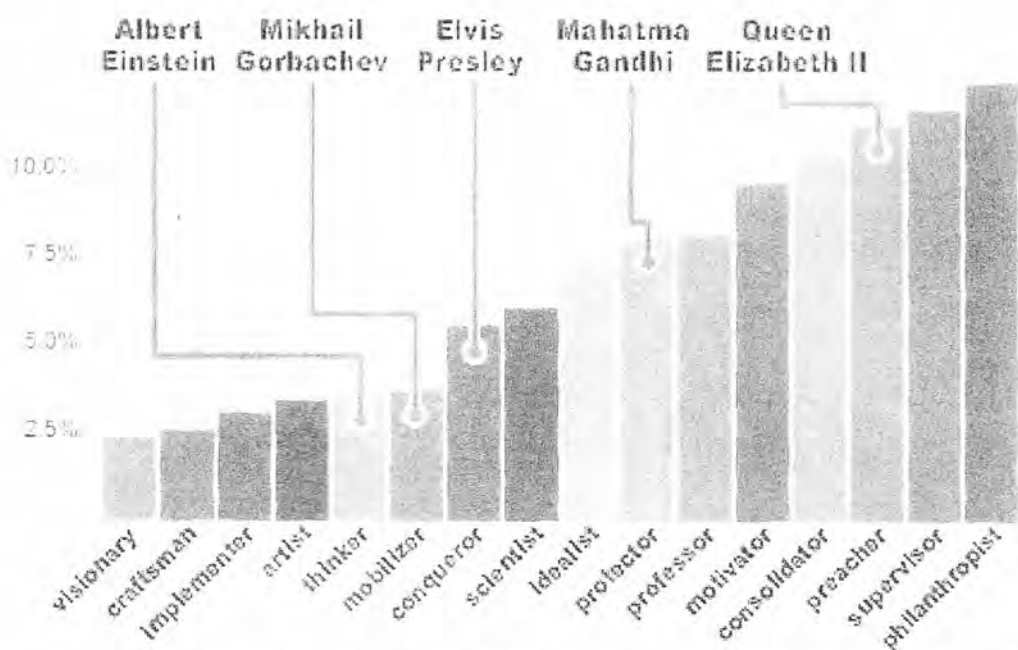
După Allport, temperamentul „se bazează foarte mult pe determinarea genetică” reprezentând „materia primă” din care este clădită personalitatea. După opinia sa, nu putem atribui eredității, în totalitate, rolul determinării temperamentului, el militând și pentru contribuția mediului în modelarea acestuia. Spre deosebire de Allport, Buss și Plomin (1975), afirmă că temperamentele sunt moștenite primar, ele fiind părți ale constituției cu care oamenii sunt echipați de la naștere.

Dovezile cumulate până în prezent privind moștenirea temperamentului sunt destul de convingătoare. Datorită determinării sale genetice temperamentul poate deveni operant la doar câteva luni după naștere și poate rămâne uimitor de constant mai apoi, în timpul maturizării.

Un experiment în acest sens, a fost făcut prin examinarea unor copilași de numai 4 luni pentru a determina reacția lor la stimularea vizuală și nivelul lor caracteristic de activitate motorie. Au fost introduși în studiu 600 copilași albi (caucazieni); aproximativ 35% au fost caracterizați prin plâns infrecvent și activitate motorie slabă fiind clasificați ca având reactivitate scăzută; 20% au fost caracterizați prin plâns frecvent și activitate motorie crescută, deci cu reactivitate crescută. Din cei rămași, 20% plângeau frecvent dar aveau nivel scăzut al activității motorii, în timp ce 10% plângeau infrecvent dar aveau activitate motorie crescută. Toți copilașii au fost reevaluați la 14 luni în scopul de a determina care dintre ei erau neliniștiți și care nu aveau probleme în situații nefamiliare sau amenințătoare. Astfel, dintre cei cu reactivitate scăzută la vârsta de 4 luni, majoritatea copleșitoare (62%) nu se temeau la vârsta de 14 luni; iar din cei care aveau reactivitate mărită la 4 luni, marea majoritate (90%) se temeau de la moderat la ridicat la 14 luni. Studiul a fost continuat, subiecții fiind testați din nou și la 21 luni, identificându-se aceleași caracteristici. Autorii acestui studiu au relevat faptul că interacțiunea dintre mamă și copil a avut o influență relativ mică asupra temerii (sau a calmului) copilului. Se poate conchide astfel că, reactivitatea sau temerea este o componentă a personalității care este stabilă la numai câteva luni de la naștere și este remarcabil de consecventă de-a lungul primilor doi ani de creștere.

În concluzie, majoritatea autorilor sunt de părere că presiunea intensă a mediului **nu** poate altera radical dispoziția temperamentală înăscută (deci genetic determinată) Deși psihologii americani au recunoscut că unele trebuințe sunt înăscute, nu au afirmat niciodată că tendințele personale ar fi moștenite. Ceea ce moștenim, nu este un grad specific sau o *cantitate* de temperament, ci, mai degrabă un răspuns potențial, aflat la diverse nivele (înalt, mediu sau scăzut) ale scării răspunsurilor. Astfel, prin temperamente, putem explica marea varietate în comportamentele individuale ce permite fiecăruia să fie unic.

Alte aspecte ale personalității sunt **tipurile** de personalitate. În figura de mai jos redăm distribuția statistică a 16 tipuri de personalitate.



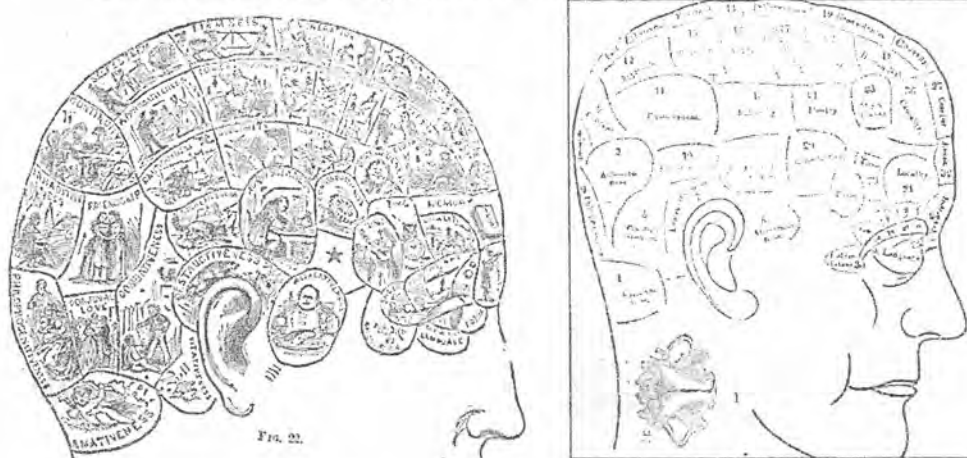
Toate au o determinare genetică și o anumită ereditabilitate.

Personalitatea umană mai este caracterizată prin **aptitudini**. **Aptitudinea** este interpretată ca fiind substratul congenital al unei capacități, preexistând acesteia din urmă. Aceasta va depinde de dezvoltarea naturală a aptitudinilor, de formația educativă, eventual și de exercițiu. După Fl. Ștefănescu Goangă „capacitatea este aptitudinea plus câștigul ei în calitate și cantitate, venit prin exercițiu”.

Una dintre cele mai dezbătute și controversate probleme, în legătură cu aptitudinile, o reprezintă caracterul lor înnăscut sau dobândit. Dacă inițial, după *teoriile spiritualiste* se considera că ele ar fi „un dar de la divinitate”, ulterior aptitudinile erau considerate a fi înnăscute sau chiar ereditare, luând astfel naștere, teoriile biologice. Reamintim că un adept al acestor teorii a fost și Galton, care în 1869 în lucrarea sa intitulată *Hereditary Genius*, aducea argumente în favoarea *geniului înnăscut*. În sprijinul acestui model s-au identificat unele aptitudini ale părinților la urmașii lor, evidențiate prin studiul arborelui genealogic al unor familii celebre de muzicieni, matematicieni etc.

De aceea constatările privind componenta ereditară a **aptitudinilor** ocupă un loc interesant în psihologia genetică.

Un moment istoric pitoresc a fost cel creat de **frenologie**.



Hărți frenologice din epoca victoriană

Pe la începutul secolului XIX a apărut o disciplină pseudoștiințifică dar care s-a bucurat de un imens succes chiar și în multe medii academice. E vorba de **frenologie** (de la $\phi\rho\eta\nu$ – fren=minte și $\lambda\acute{o}\gamma\omicron\varsigma$ – logos=cunoaștere). Aceasta sublinia *substratul* organic înnăscut specific al diferitelor aspecte ale creativității, aptitudinilor și trăsăturilor de personalitate format din componente înnăscute bine delimitate ale scoarței cerebrale (un fel de moduli corticali) propunând hărți detaliate ale localizării acestora. Marii frenologi ca Fr. J. Gall (1758-1828), J. Spurzheim (1775-1832) frații Lorenzo și Orson Fowler ș.a. au încetățenit ideea că trăsăturile de personalitate și mai ales creativitatea și aptitudinile sunt înnăscute.

Recent (2008) studii efectuate de Irina Jarvela de la Universitatea din Helsinki au arătat că aptitudinile pentru muzică sunt determinate de o genă de pe cromozomul 4q și în subsidiar de o gena de pe cromozomul 8q. Sunt gene implicate în extensia și migrația neuronilor din cursul embriogenezei și care au un rol și în dislexie. De asemenea se știe că în familia marelui compozitor Johan Sebastian Bach, care a avut 6 copii de la prima soție și 14 de la a doua, au existat 5 urmași muzicieni excepționali și unul cu înzestrare muzicală.

În opoziție cu aceste argumente, alți autori consideră că aptitudinile sunt dobândite în decursul vieții individului. Astfel,

la naștere există o serie doar de predispoziții, de potențialități, specifice speciei, care pot deveni realități, numai dacă se întrunesc condiții favorabile de mediu. Se consideră că aceste potențialități, deși caracteristice speciei, prezintă unele variații individuale proprii, iar intervenția influențelor modelatoare socioculturale conduce la îmbogățirea structurii psihice funcționale a aptitudinilor.

Se naște o întrebare firească: aptitudinile sunt determinate de ereditate sau doar condiționate de ea?

Unii autori consideră că predispoziția ereditară determină aptitudinile, iar mediul social scoate la lumină ereditarul fără vreo influență asupra acestora. Psihologul american E. Thorndike era deja de părere că există gene care sunt responsabile de formarea aptitudinilor fapt care am văzut că a fost confirmat de unele cercetări moderne. Într-o primă aproximație, acest lucru, ar însemna ca moștenirea acestor gene, care creează predispoziția, ar trebui să fie urmată întotdeauna de dezvoltarea aceluiași aptitudini. În realitate, determinarea genetică nu este strict univocă căci o predispoziție poate sta la baza formării mai *multor* aptitudini, având deci un caracter polivalent, cu potențialități latente care facilitează sau pot împiedica modul de dezvoltare (de fenotipizare) al aptitudinilor. În acest sens unii autori consideră că ereditatea joacă un rol esențial în dezvoltarea aptitudinilor, iar factorii de mediu că joacă un rol crucial ca sursă de diferențiere individuală. Pe de altă parte s-a descoperit că predispoziția genetică nu are o contribuție egală pentru diferitele aptitudini, de unde s-a tras concluzia că mai valoroase sunt activitatea și exercițiul, care prin mijloacele lor, modelează predispozițiile. Argumente în privința rolului major al mediului social, al experienței și activităților întreprinse, asupra dezvoltării aptitudinilor, au fost aduse prin rezultatele cercetărilor efectuate pe gemeni separați și crescuți în medii socio-profesionale diferite, care au arătat că evoluția copiilor a fost determinată de particularitățile condițiilor mediului în care s-au dezvoltat și au învățat. Studiile pe gemeni și realizarea arborilor genealogici, au evidențiat o serie de diferențe, în sensul că, la unele aptitudini

ereditatea are o contribuție mai importantă – cum ar fi: cele artistice, muzicale, literare – în timp ce la altele, determinismul ereditar este mai puțin semnificativ: aptitudinile organizatorice, științifice, tehnice, pedagogice. Modelarea socială a aptitudinilor se produce precoce, încă de la naștere; acest lucru a fost demonstrat prin atrofierea aptitudinilor în cazul copiilor crescuți de către animale. Prin urmare, predispozițiile, forțe latente și nediferențiate într-un anumit sens, capătă contur doar sub influența mediului socio-cultural în care trăiește individul și în care-și desfășoară activitatea. Accentul se pune pe activitate, aceasta fiind cea care „hotărăște soarta” predispozițiilor, orientarea și obiectivarea lor.

La nivel psihologic, corelațiile fenotipice dintre aptitudinile cognitive specifice se pot datora influențelor de mediu cum ar fi un ambient intelectual al familiei sau calitatea școlarizării, care afectează în mod asemănător mai multe aptitudini cognitive specifice. Dacă însă aceleași gene afectează trăsături diferite, se va observa o corelație între trăsăturile respective de asta data necondiționată de mediu.

Studiile genetice pot să depășească analizele genetico-ambientale doar a unui singur caracter fenotipic. Se pot măsura mai multe caractere pentru fiecare individ și apoi, acestea sunt supuse *analizelor genetice cantitative multivariate*. Dacă se măsoară două trăsături pentru fiecare individ într-o populație și se observă o corelație între ele, această corelație fenotipică se poate datora fie factorilor genetici fie celor de mediu. Printre cauzele genetice ale corelației, îl reprezintă faptul că aceleași gene pot influența ambele trăsături, un efect numit *pleiotropie*.

La nivel psihologic, corelațiile fenotipice dintre dimensiunile aptitudinilor cognitive specifice se pot datora influențelor de mediu cum ar fi un ambient intelectual al familiei sau calitatea școlarizării, care afectează în mod asemănător mai multe aptitudini cognitive specifice. Dacă însă aceleași gene afectează trăsături diferite, se va observa o corelație între trăsăturile respective de asta data necondiționată de mediu.

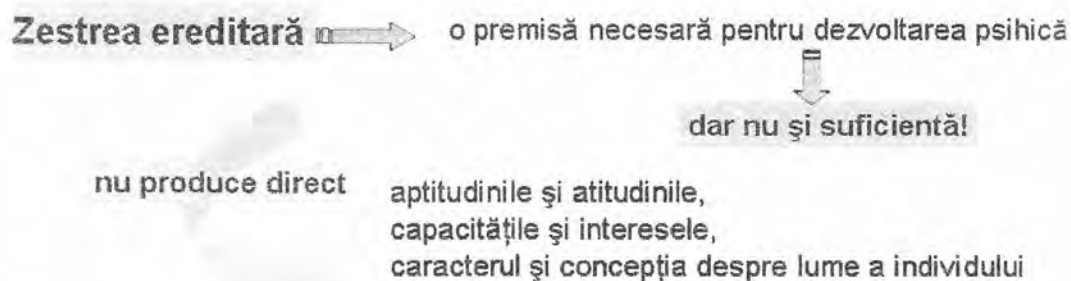
Demonstrarea existenței unei relații între *predispoziție* – *aptitudini* – *activitate*, nu este suficientă pentru a ști cum să acționăm pentru dezvoltarea anumitor aptitudini și pentru atingerea unor performanțe. Considerăm că un element foarte important în această relație îl constituie calitatea fiecărui factor din ecuație, deoarece o ereditate precară în condiții extrem de favorabile de mediu, nu poate conduce la dezvoltarea unor aptitudini evidente: un debil mintal nu va putea ajunge la formarea unor aptitudini înalte, indiferent cât de bune sunt condițiile de mediu. Același lucru se întâmplă dacă, o persoană care are un Q.I. ridicat este crescut într-un mediu nesatisfăcător și desfășoară activități improprii unei anumite aptitudini. Putem afirma astfel, că în formarea aptitudinilor, mediul și ereditatea au cote diferite de participare în determinism acestora, iar calitatea celor doi factori este esențială îndeosebi pentru atingerea performanțelor.

Un domeniu înrudit este cel al **intereselor vocaționale** care implică aspecte similare personalității cum ar fi cel realist, intelectual, social, întreprinzător, convențional sau artistic. Rezultatele unor studii asupra gemenilor în ceea ce privește interesele vocaționale sunt similare rezultatelor obținute prin teste de personalitate, cu corelații pentru gemenii homozigoți de aproximativ 50% și pentru gemenii heterozigoți de aproximativ 25%. Argumente asemănătoare au fost aduse și de către studii privind adopțiile, indicând o influență genetică moderată asupra intereselor vocaționale. Dovezi ale influenței genetice au fost găsite de asemenea, în studii asupra gemenilor privind valorile muncii și a satisfacției oferite de muncă.

Testarea exhaustivă/completă a **aptitudinilor intereselor generale, ocupaționale și vocaționale**, a arătat că aceste fațete ale personalității prezintă împreună o heritabilitate de 80%. Studiile pe gemeni au arătat însă, diferențe semnificative între gemenii monoziigoți crescuți împreună și cei crescuți separat (adopți), fapt ce confirmă că rolul mediului este destul de mare în determinarea intereselor. Aceleași studii au arătat că în privința aptitudinilor sociale, concordanța la gemenii monoziigoți a fost de

40%; gradul privind importanța religiei în viața lor a evidențiat că ereditatea are o cotă de participare de 49%, în timp ce gradul în care gemenii aderă la aceleași valori tradiționale a fost de 53% ereditară. În privința „atitudinilor sociale nereligioase” s-a evidențiat o diferență mai mare între gemeni, acestea fiind aparent mult influențate de educație, dar totuși 34% ereditare.

Ca o concluzie generală, fructificarea potențialităților ereditare este mijlocită de mediu și de modalitățile de organizare a activității celui care se dezvoltă, iar moștenirea trăsăturilor de personalitate se pare că intră într-un oarecare declin o dată cu vârsta.. Astfel, în fazele de început ale dezvoltării - *acțiunea factorilor ereditari este mai pregnantă* și efectele ei mai ușor vizibile; la vârste mai târzii - *influența lor devine mai puțin evidentă*, ea contopindu-se cu experiența deja achiziționată. Prin urmare, **ereditatea** - stabilește niște limite privind numărul de trăsături de personalitate care pot fi dezvoltate, în timp ce **mediul** - reprezentat de factorii culturali, sociali și situaționali - determină dezvoltarea în cadrul acestor limite.



Acest lucru este consistent cu interpretarea că noi putem într-adevăr învăța și progresa o dată ce înaintăm în vârstă și că unele din aceste cunoștințe dobândite pot modifica trăsăturile personalității datorită **plasticității** rețelelor neuronale. În orice caz, considerăm că genele nu hotărăsc în mod *absolut* personalitatea, iar educația, experiența, instruirea și cultura pot cauza transformări convulsive ale personalității. Aceste exemple oferite de cercetarea genetică indică potențiala utilitate a

încorporării genetice în studiul psihologiei atât normale cât și patologice.

Un alt aspect al personalității este reprezentat de **dimensiunile** personalității. În acest sens există mai multe modele. Unul din cele mai notorii este cel al celor „Cinci mari”.

Folosind modelul celor „Cinci mari” („Big five” sau OCEAN) s-a ajuns la următoarele rezultate privind caracterul ereditar al trăsăturilor de personalitate

Nivel ridicat de:	Nivel scăzut de:
(O)Sinceritate („Openess”):57% (cultură, intelect, imaginație, sofisticat)	
Interese largi, pătrunzător, curios, original, imaginativ, deschis noilor experiențe.	Interese înguste, neinteligent, nechibzuit, superficial.
(C)Conștiinciozitate:49% (conformitate, credibilitate, autoritate)	
Organizat, responsabil, practic, demn de încredere, bun planificator;	Impulsiv, indolent, iresponsabil, nedemn de încredere;
(E)Extroversiune:54% (dominant social, auto – implicare, emoționalitate)	
Sociabil / prietenos, decis, persuasiv, bucuros să fie în rol de conducător;	Timid, retras, rezervat, tăcut, nefericit în centrul atenției;
(A)Agreeabilitate:42% (amabilitate, prietenie, agresivitate)	
Înțelegător, cald, binevoitor, nu profită pe seama altora;	Certăreț, agresiv, neprietenos, rece, răzbunător;
(N)Neuroticism:49% (anxietate, stabilitate emoțională, reactivitate de stres)	
Instabil emoțional, nervos, iritabil, încălinat a se îngrijora;	Stabil emoțional, revine repede din experiențe supărătoare, nu încală a se îngrijora;

Alte cercetări au dat rezultate oarecum diferite.

Moștenirea trăsăturilor de personalitate*

<i>Trăsătura</i>	<i>Ereditate</i>	<i>Mediu</i>
Creativitate	55%	45%
Optimism	54%	46%
Agresivitate	48%	52%
Extroversiune	47%	53%
Sinceritate	46%	54%
Neuroticism	46%	54%
Conștiinciozitate	40%	60%
Agreabilitate	39%	61%

* media datelor pentru fiecare trăsătură de personalitate extrase din mai multe studii separate

Datele prezentate în tabelul de mai sus, sunt rezultatul unor studii separate care au vizat aplicarea unor seturi de trăsături de personalitate unui număr mare de gemeni, folosind metode moderne de evaluare psihologică și ultimele modele de calculatoare pentru evaluarea eredității. Aceste studii au relevat de exemplu, faptul că, ereditatea personalității este mai joasă la bărbați decât la femei.

Creativitatea are cea mai mare heritabilitate (55%) și optimismul (54%), iar conștiinciozitatea (40%), alături de agreabilitate (39%) au cea mai mică cotă de participare a eredității. De aceea un aspect de un deosebit interes este rolul determinării genetice (și eredității) în **creativitate**.

Un studiu care a comparat performanța artiștilor cu aceea a unor persoane care aveau puțină experiență sau fără, în arte, a arătat că mulți dintre artiști au moștenit variante (alele) a **două gene**, implicate în căutarea noului, atenție, memorie și rezolvarea de probleme. După Kevin Dunbar și Laura Petitto, de la Universitatea din Toronto, aceste gene particulare par a avea o influență în dezvoltarea creativității, cel puțin la unele persoane, într-o varietate de domenii. Variante ale celor două gene au fost găsite la 15 dintre cei 58 de profesioniști dansatori, muzicieni și actori incluși în acest studiu. Aceste gene, numite DRD4 (pe cromozomul 11) și COMT, (pe cromozomul 22) influențează

transmiterea dopaminei, un mesager chimic din creier (neurotransmițător sinaptic).

„Combinatii ale unor variante genetice, mai degrabă decât variante genetice specifice, pot fi legate de urmărirea și realizarea expertizei activității de creație,” a afirmat Petitto. Rezultatele studiilor imagistice ale aceorași participanți la studiu, indică faptul că, grupul artiștilor prezentau o activitate mult mai intensă într-o regiune prefrontală a creierului implicată în evocarea datelor memorate și manipularea diferitelor tipuri de informații în același timp. Pe de altă parte, autorii acestui studiu afirmă că, această diferență, poate fi în parte, rezultatul unei munci mult mai intense și îndelungate, care face parte din practica de creație a artiștilor, mai presus de orice avantaj genetic.

Încă de foarte de demult s-a observat caracterul eredofamilial al **creatorilor**. Astfel în familia lui Eschile au fost opt autori de tragedii; familiile Hortensius, Cuno și Lysius erau vestite în Roma antică pentru numărul foarte mare de oratori pe care le aveau printre care și femei. Toată lumea cunoaște caracterul ereditar al aptitudinilor de excepție din unele familii de oameni de știință ca cea a lui Huxley, muzicieni ca cele ale lui Bach, Mozart, Scarlatti sau Rossini sau familii de pictori ca cea a lui Horace Vernet.

Primul studiu sistematic asupra caracterului ereditar al creativității a fost publicat de Sir F. Galton în 1865 în care a prezentat 605 de personalități care au trăit între anii 1453 și 1853 printre care a găsit în 102 cazuri cu o determinare ereditară a creativității lor. El a urmărit statistic caracterul ereditar al diferitelor forme de creativitate luând în considerare gradele de rudeniei. Astăzi determinarea genetică și caracterul ereditar al creativității sunt universal recunoscute. Modul cum fenotipurile respective se manifestă depinde însă în mare măsură și de factorii socioculturali. Găsim clar o participare comună a geneticului (care domină) și epigeneticului („nature and nurture”).

Oamenii au fost fascinați mai ales de apariția și uneori de transmisia ereditară a **genialității**. Problema centrală a fost dacă

sunt un produs genetic (înnăscut) sau epigenetic (rezultat din acțiunea factorilor socio-culturali și educaționali).

Geniile prin marea dezvoltare a capacităților lor creative și intelectuale, și prin raritatea apariției lor atât în medii evoluate cât și medii înapoiate se dovedesc a fi un produs genetic doar modelat de factorii de mediu. Ele se situează în planul *fenotipurilor anormale*, fapt pentru care unii au apropiat genialitatea de alienația mentală idee dezvoltată printre alții de Cesare Lombroso (1836-1909) și folosită de mulți biografi în analizele lor privind „oamenii mari” ai istoriei.

O trăsătură de personalitate frecvent analizată este **stabilitatea emoțională**; pentru aceasta s-a constatat că gemenii monoziagoți crescuți separat sunt de obicei la fel de similari ca și cei crescuți împreună. Chiar mai mult, între copiii fără nici o legătură genetică, faptul că împart același mediu familial pare să nu producă absolut nici o similaritate în stabilitatea emoțională. Aceste constatări sugerează că mediul comun joacă un rol foarte mic în dezvoltarea acestei trăsături de personalitate. Acest lucru înseamnă că factorii de mediu asupra cărora psihologii au perseverat atâta timp, poate că nu sunt chiar așa de importanți (Freud și de la el încoace au presupus că rolul părinților este determinant în dezvoltarea personalității).

Studiul cauzalității pentru diferențele individuale în ceea ce privește **respectul de sine** (sau un sentiment al valorii proprii) s-a concentrat asupra mediului familial. Este surprinzător faptul că posibilitatea influenței genetice nu a fost luată în considerare mai devreme, întrucât pare probabil ca influența genetică asupra personalității și a psihopatologiei (în special depresia pentru care respectul de sine reprezintă un element central) să se răsfrângă și asupra respectului de sine. Studiile asupra adopțiilor și a gemenilor au fost realizate recent având ca subiect aprecierea părinților și al profesorilor în copilărie, și aprecierea părinților, profesorilor, și autoaprecierea în adolescență. Aceste studii indică o influență genetică redusă asupra respectului de sine și nici o influență a mediului familial comun.

Dovada existenței unei baze ereditare a personalității este în acest moment mai slabă decât dovada existenței unei baze ereditare fie pentru inteligență fie pentru boli mentale. Aceasta se datorează faptului că atât inteligența cât și tulburările mentale, sunt mai ușor de definit, mai ușor de măsurat în mod obiectiv și de aceea mai ușor de studiat decât personalitatea.

Dacă modelele curente de moștenire a personalității sunt corecte fapte ca: practica de creștere a copilului, rangul nașterii, educația părintească, zona de locuit, școala, vizionarea de programe TV, nu sunt mai importante decât ereditatea. Totuși interacțiunile familiare sunt importante. Potrivit metodelor curente ale moștenirii personalității nu poate fi nici un dubiu cu privire la faptul că genele au o influență puternică asupra trăsăturilor de personalitate. Genele au o influență puternică indirectă și asupra mediului copilului, prin structura pe care părinții o impun și prin structura pe care copilul o selectează din acel mediu.

De exemplu, părinții copilului agresiv au tendința să folosească mai multă disciplină punitivă / represivă, poate ca un rezultat al genelor ce conferă amândurora agresiune fizică mai mare.

La rândul său **mediul** poate amplifica sau diminua efectul genelor asupra personalității, deși mediul, nu poate face ca o nouă trăsătură să fie exprimată în personalitate fără ca să existe o bază genetică pentru aceasta. În esență mediul poate „coopera” sau „intra în conflict” cu genele ca să trezească sau să blocheze o trăsătură.

Un copil născut cu o atitudine antisocială va provoca mult mai puțină interacțiune socială decât cel normal cu profesorii și colegii de clasă sau de joacă așa încât atitudinea antisocială este, într-un fel, menținută și chiar amplificată. Dacă acest copil ar fi pus într-un mediu foarte prietenos, copilul s-ar putea să nu fie capabil să răspundă acestei prietenii întotdeauna datorită caracterului său antisocial genetic determinat. În mod alternativ, un copil extrovertit și prietenos va trezi prietenie de la cei din jurul lui, care ar întări tendința inițială de prietenie.

Ideea că genele pot afecta personalitatea indirect influențând modul cum un om își structurează mediul, este conceptual atrăgătoare, dar mai trebuie aduse dovezi substanțiale.

Preocupările sociopsihologilor s-au îndreptat și asupra studiului impactului proceselor de grup asupra schimbării și continuității atitudinilor și credințelor. Deși este recunoscut că factorii sociali nu sunt în întregime responsabili pentru atitudini, a fost surprinzătoare descoperirea contribuției majore pe care o aduce genetica la diferențele individuale de atitudini. În privința credințelor, studiile pe gemeni crescuți separat, au arătat o concordanță de aproximativ 65% la gemenii monoziгоți și de 50% pentru gemenii dizigoți. De asemenea, rezultatele sugerează o moștenire ereditară de aproximativ 30% și o influență a mediului comun de viață de aproximativ 35%.

Din cele de mai sus se vede limpede caracterul parțial ereditar al personalității ceea ce este extrem de important pentru toate strategiile educative și de consiliere profesională. De asemenea aceasta explică aspectul dese ori ereditar al tulburărilor de personalitate.

Indiferent de consecințele sale pragmatice, geneticei personalității umane s-a dezvoltat mult și este în plină evoluție din motive pur academice. Psihologii ca și geneticienii sunt foarte interesați teoretic de dubla determinare a personalității fiecărui om prin genom dar și prin mediul ambiant (inclusiv componentele sale socioculturale).

14. Genetica psihologiei (III)

Unul din cele mai importante și actuale domenii ale psihologiei genetice este acela al **geneticeii comportamentului**. Ca și conceptul de personalitate cel de comportament se referă la aspecte multiple și complexe ale vieții psihice. Este vorba de strategiile pe care le folosește o ființă pentru a-și organiza și desfășura diferite activități ținute spre realizarea unui scop (în general satisfacerea unui trebuințe). Analiza genetică a acestor strategii (motivații) formează o disciplină tânără, o ramură a geneticii care studiază relația dintre ereditate și comportamentul normal dar și al celui patologic (tulburări psihice, tulburări de integrare socială etc.). Ea se bazează pe studiul gemenilor monoziгоți și dizigoți crescuți în condiții de mediu similare sau deosebite, cercetează frecvența tulburărilor psihice în populații exogame și endogame, prezența în aceeași familie a tulburărilor psihice și a întârzierii mentale, relația dintre anomaliile cromozomiale și inteligență sau comportament.

În ultima vreme, tot mai mulți specialiști acordă o atenție deosebită studiului comportamentului și a componentei sale genetice. Trebuie spus că această „curiozitate” nu este doar o modă trecătoare, interesul fiind generat și de unele aspecte pragmatice (educaționale, recuperatorii, medicale).

Nu de azi, ci dintotdeauna omul a căutat să afle care sunt sursele capacităților sale psihice și în ce fel se edifică. Filozofii au dedicat o atenție specială capacității de cunoaștere încă din vechime. Dar este ușor de presupus că nu numai ei, ci oricine și-a dorit să știe căror fenomene datorează el posibilitatea de a străbate cu mintea cele mai îndepărtate tărâmurii ale cosmosului și să pătrundă cele mai întunecate și mai încurcate umbre ale necunoscutului.

„Nucleul dur” al comportamentului este format de **instincte**. Este vorba de comportamente complexe mai mult sau

mai puțin automate care urmăresc un anumit scop sau satisfacerea unei anumite nevoi (propensitate) și care în general sunt irezistibile. Ele sunt declanșate de anumite evenimente din mediu (stimuli cheie), sunt **caracteristice pentru fiecare specie**, și - aspect esențial - sunt **înnăscute**. Ele sunt expresia unor mecanisme neuronale sau neurohormonale complexe și bine cunoscute. La om ele sunt însă puternic modulate epigenetic de factorii din mediu, mai ales de cei socioculturali căci dispun de un grad însemnat de plasticitate fenotipică.

Instinctele stau la baza **motivațiilor** vitale biologice și sunt organizate pentru a satisface anumite **nevoi** esențiale legate de supraviețuirea individului și speciei și se impun cu o anumită presiune („drive”). Astfel, sunt instinctele sau motivațiile primare de a respira, de a se alimenta și hidrata, de excreție, de a se mișca, de a dormi, de a detecta și explora ce este nou și de a apăra teritoriul și proprietatea. La acestea se adaugă reacțiile comportamentale față de primejdii ca agresivitatea (atacul) sau evitarea (fuga) - acel „fight or flight” a lui W. Canon. Ele corespund treptelor inferioare ale piramidei lui Maslow. Pe o treaptă superioară se află motivațiile gregare care sunt și ele înnăscute, caracteristice pentru fiecare specie și imperative ca sexualitatea, instinctele matern și patern, tendința de asociere și de formare a grupurilor umane. Stereotipia (relativă), caracterul înnăscut, aspectele caracteristice pentru fiecare specie, ca și universalitatea lor sunt probe evidente a determinării lor genetice chiar dacă la nivelul fiecărui fenotip sunt modulate de educație, tehnologie și cultură. Uneori se pot determina și genele responsabile.

Anumite aspecte comportamentale pot fi transmise și cultivate prin hibridări judicioase. Acest lucru a fost amplu exploatat în zootehnie. Tot atât de adevărat este însă și faptul că un comportament înnăscut poate fi modificat prin condiționarea pavloviană sau prin toate formele de învățare. Unele modificări ale motivațiilor pot fi provocate prin acțiuni directă asupra sistemului nervos central. Astfel anumite leziuni traumatiche, inflamatorii sau tumorale pot modifica modul de comportare. Tot

așa acesta poate fi modulată cu ajutorul unor substanțe chimice psihotrope.

Un act comportamental - e drept foarte rudimentar - clar determinat genetic este cel al **tactismelor** nevertebratelor. În acest sens s-a putut demonstra de exemplu la nematode (*C. Elengans*) că genele *che*, *tax*, *ttoc*, *odr*, *asm*, *daf*, *dyf*, și *osm* sunt implicate în chemotactismul și termotactismul acestor animale (L. Gavrilă).

Ritmul somn veghe și tipologia generală a somnului sunt printre cele mai convingătoare exemple ale determinării genetice a comportamentului vital. Am văzut în capitolul precedent că aceste aspecte sunt condiționate de patru gene *Per*, *Tim*, *Clock* și *B*, mal 1.

De asemenea cercetările lui Kandel făcute asupra **comportamentului sexual** al unei moluște gasteropode (*Aplysia californica*) au demonstrat că acesta este rezultatul unor cascade de evenimente interne biochimice și fiziologice stereotipe riguros determinate de un algoritm comandat de trei gene (*A*, *B* și *ELH*).

Motivația de a explora noul (necunoscutul) are drept bază genetică două gene: una (*DRDA*) pe brațul scurt al cromozomului 11 și alta (*SERT*) pe brațul lung al cromozomului 17 (Savitz și Ramesar).

În general determinarea genelor este extrem de dificilă din cauza complexității motivației respective și mai ales a dependenței ei de gene multiple de pe cromozomi diferiți.

În cazul comportamentelor mai evolute de pe treptele superioare ale piramidei lui Maslow, care sunt puternic implicate în viața socioculturală determinarea epigenetică domină și chiar maschează într-o primă aproximație pe cea genetică.

Motivațiile - mai ales cele superioare - nu sunt identice la toate exemplarele umane, copiate cu indigo ci prezintă o variabilitate individuală chiar și în planul stilului lor de desfășurare. Cu toate că aceste variante sunt de cele mai multe ori expresia plasticității fenotipice și rezultatul învățării, studiile pe gemeni și copii adoptați au arătat că multe aspecte ale acestei variabilități sunt ereditare.

După, cum se vede din exemplele date, astăzi începe să se cunoască nu numai caracterul ereditar al funcțiilor psihice dar și bazele lor genetice moleculare.

Studiul aspectelor genetice ale comportamentului s-au dezvoltat în primul rând sub presiunea școlii behavioriste. Unele aspecte s-au dezvoltat însă și sub presiunea unor realități sociale cum ar fi caracterul ereditar sau nu al potențialul infracțional al unor indivizi.



Cesare Lombroso

Începând din secolul XIX mai ales datorită cercetărilor lui Cesare Lombroso (sintetizate în celebra monografie „L'Uomo delinquente” 1878) asupra criminalilor s-a conturat ideea că **delicvența** are o bază genetică, și este legată chiar de o anumită tipologie somatică. Această idee a fost dezvoltată în Statele Unite cu alte argumente de Robert L. Dugdale („The Jukes; a study in Crime, Pauperism and Heredity” 1877). Cercetările lui J. Lange („Crime and Destiny” 1929) asupra delicvenței la gemenii univitellini și bivitelini a confirmat caracterul ereditar al criminalității ceea ce constituie elementul central al criminologiei pozitivistice. Nu toți criminologii și psihiatrii sunt de acord cu această idee radicală. Astfel marii psihiatrii Aschaffenburg, Birnbaum și Luxenburger din școala de la Weimar au susținut că delicvența este numai parțial determinată genetic și că familia și societatea în ansamblu au și ele un rol important. Foarte mulți consideră că se moștenește doar un anumit potențial infracțional, care apoi este activat de anumiți factori epigenetici.

Genetica capacității cognitive este un alt aspect important. Așa cum am mai menționat Francis Galton (1822-1911) a realizat primul studiu sistematic asupra moștenirii capacității mentale evaluând aptitudinile unor contemporani eminente și a rudelor și înaintașilor acestora din toate domeniile vieții sociale, indicând că realizarea unor nivele cognitive ridicate este familială și apare mai probabil la rudele apropiate, descrescând o dată ce gradul de rudenie devine mai îndepărtat.

Galton și-a dat seama de o posibilă obiecție și anume că rudele persoanelor eminente dispun de aceleași avantaje sociale, educaționale și financiare. Unul dintre contraargumentele sale a fost că o mulțime de oameni s-au ridicat la un înalt grad de la o condiție umilă. Cu toate acestea, astfel de contra-argumente nu justifică azi opinia lui Galton că geniile se datorează **doar** eredității. Totuși, lucrarea lui a fost esențială (fundamentală) prin dovedirea gradului de variație (schimbare, diferențe) în comportamentul uman și prin sugerarea că ereditatea stă la baza variației comportamentale. Menționăm că printre altele Galton a inventat *coeficientul de corelație* (notat cu r), una dintre cele mai importante noțiuni în statistica tuturor științelor, pentru a cuantifica gradul de similitudine între membrii familiei.

Domeniul cel mai explorat a fost și este cel al caracterului ereditar al **inteligenței**. Termenul de inteligență provine de la latinescul *intelligere*, care înseamnă *a organiza, a relaționa*. În acest sens, chiar și terminologia sugerează faptul că inteligența este diferită de gândire. Inteligența este un sistem complex de operații care condiționează modul general de abordare și soluționare a celor mai diverse sarcini și situații problematice. Ea realizează adaptarea la situații noi, generalizarea și deducția, corelarea și integrarea într-un tot unitar a părților relativ disparate, anticiparea deznodământului și consecințelor, compararea rapidă și optimizarea diferitelor decizii.

În lucrarea sa *Psihologia inteligenței* (1947), Jean Piaget pornește de la premisa că inteligența mijlocește o relație adaptativă, printre altele, între organism și obiectele și fenomenele din lumea reală sau imaginară. Adaptarea după el este văzută ca o *echilibrare* în mediul intern și extern, iar această echilibrare o identifică cu inteligența. Inteligența este, spune Piaget, „un punct de sosire, un termen generic desemnând formele superioare de organizare sau de echilibrare a structurilor cognitive”.

Un alt cercetător preocupat de geneza inteligenței, Charles Spearman, este cel care a asigurat avântul inițial pentru cercetarea empirică asupra abilităților specifice. El dezvoltă (1904) **teoria factorială** a inteligenței generale (a **g**-ului) care sugerează că inteligența reprezintă o unitate funcțională compusă din diferite procese cognitive înrudite și în consecință, performanțele în mai multe sarcini înrudite împart ceva în comun. Dar elementul cheie a teoriei inteligenței generale a lui Spearman a fost distincția lui formală dintre inteligență ca o unitate funcțională și inteligența ca un grup distinct de capacități. Spearman a dat o formă exactă acestei distincții prin folosirea analizei factoriale, pe care el a inventat-o și care, de atunci a devenit o unealtă esențială pentru majoritatea cercetărilor, psihologice și genetice cu privire la structura cogniției umane.

Cu toate că folosirea lui **g** ca o măsură a abilității intelectuale, continuă să primească un considerabil suport teoretic și empiric (Jensen, 1984), o mulțime de cercetători abordează inteligența din punctul de vedere al abilității speciale. Această perspectivă, în mod original a fost avansată de către Thomson (1938), care a susținut că cogniția umană este prea bogată și diversificată ca să fie exprimată ca factor **g** unic. Prin contrast, ei susțin că inteligența poate fi mai bine definită în termenii mai multor abilități “primare” necorelate cum ar fi comprehensiunea (înțelegerea) verbală (**V**), vizualizarea spațială (**S**), memoria (**M**), viteza de percepere/înțelegere (**P**) și altele.

Problema inteligenței a stimulat multe controverse printre psihologi care continuă să se confrunte în dezbateri privind definiția precisă a inteligenței, instrumentele de măsurare a ei și metodologii statistice adecvate pentru studiul ei. Binet a dat cea mai lapidară definiție a inteligenței când a afirmat că inteligența este ceea ce se măsoară cu testele de inteligență.

Nu putem prezenta aici toate modelele adoptate de diferitele școli psihologice privind inteligența. Inteligența – potrivit celei mai clare definiții operaționale a ei – este capacitatea unui sistem de a rezolva probleme de o anumită complexitate într-un timp dat. Cu cât complexitatea problemei rezolvate este mai mare, cu atât inteligența sistemului este mai eficace. Evaluarea cantitativă nu se poate face decât cu ajutorul testelor de inteligență, metodă ce a fost inițiată de A. Binet încă din 1905 (testele Binet-Simon și mai apoi cele Stanford.-Binet). În 1912 W. Stern a propus o măsură care lua în considerare și evoluția în timp a inteligenței pe care a numit-o **coeficientul de inteligență (I.Q.)**.

$$I.Q. = 100 \times (\text{vârsta mentală} / \text{vârsta cronologică})$$

în care vârsta mentală este calculată cu teste în urma unor etalonări făcute prin studii populaționale.

Coeficientul de inteligență a fost considerat că este o măsură a factorului de inteligență general „g” a lui Spearman cea ce este contestat de mulți. Coeficientul IQ a devenit foarte util, și a putut fi folosit și pentru adulți odată cu perfecționarea testelor. Aportul cel mai mare l-a adus David Wechsler (1896-1981) un psiholog american de origine română care a creat teste pentru copii (Wechsler Intelligence Scale for Children - WISC) și adulți (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS).

De multă vreme numeroase constatări empirice au precizat determinarea genetică a inteligenței umane. Chiar nespecialiști s-au străduit să demonstreze rolul dominant al geneticei față de educație în formarea inteligenței. Astfel Conan Doyle îi atribuie lui Sherlock Holmes o pledoarie, rămasă celebră, în favoarea caracterului înnăscut al inteligenței. Aceste concluzii s-au bazat pe cercetarea modului cum se regăsesc într-o familie la înaintași, urmași și rude colaterale aspecte ale inteligenței supradotată ale unui membru al ei. Studiul gemenilor univitelini crescuți separat a arătat indiscutabil *determinarea genetică puternică a inteligenței*. Totodată studiul copiilor adoptați a arătat că și factorii de mediu (mai ales cei educaționali și de ambianță) au un rol. Sunt o serie de date care arată că procesele epigenetice nu se impun în construcția mecanismelor inteligenței ci în dezvoltarea posibilităților ei de a se manifesta. Aceasta explică și efectul Flynn (sau Dikens-Flynn) potrivit căruia media gradului de inteligență sporește într-o populație odată cu progresul societăților umane prin schimbarea condițiilor socioculturale.

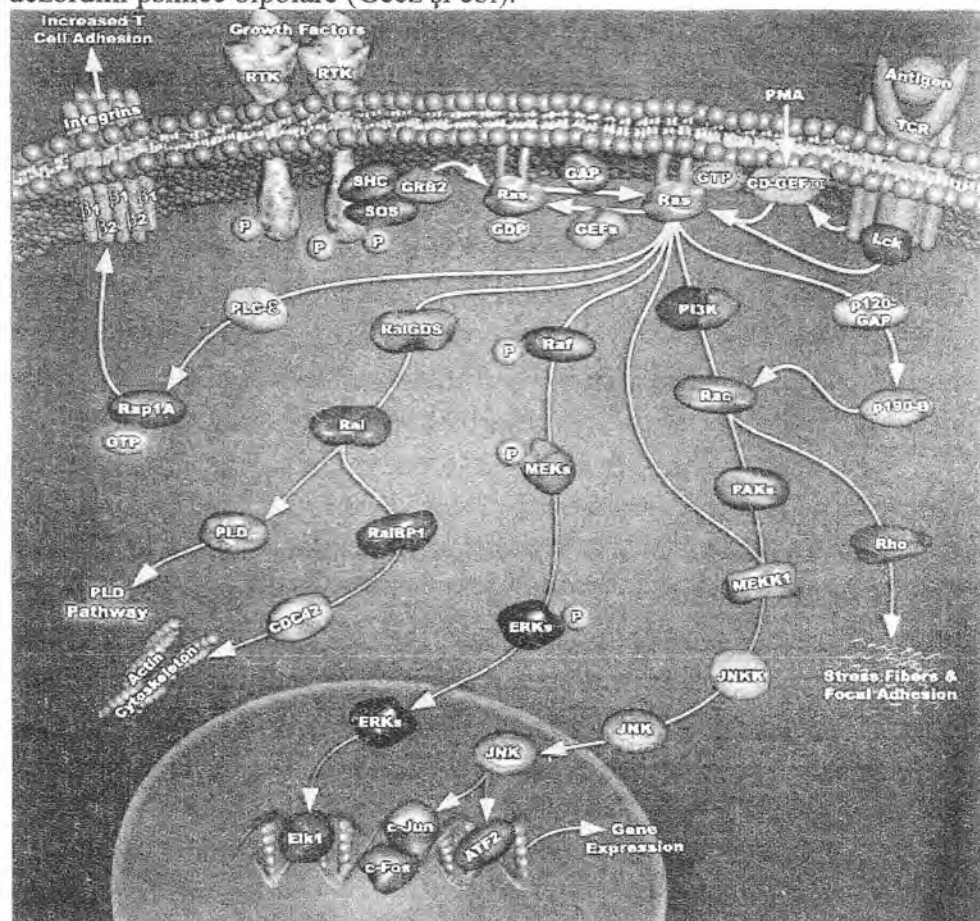
Psihologia modernă a încercat să dea un caracter mai științific problemei. Începând prin a defini mai clar inteligența și a folosi o măsură a ei. Ea a folosit ca indicator principal IQ. Cele mai importante studii se referă la **ereditabilitatea inteligenței**. Am văzut că ereditabilitatea (H^2) este o măsură a ponderii factorului genetic în crearea variabilității unui caracter într-o populație dată. Majoritatea studiilor arată că ereditabilitatea inteligenței variază între **60 și 80%** (Arthur Jensen, Richard Herrnstein și Charles Muray).

Bernie Devlin și colaboratorii au considerat cifrele de mai sus prea mari și au atras atenția supra faptului că în dezvoltarea inteligenței umane un rol important îl au și factorii de mediu din viața intrauterină.

În ceea ce privește stabilirea caracterului mendelian al transmiterii inteligenței umane, datele nu sunt concludente deoarece determinarea genetică a inteligenței este poligenică. Existând mai multe gene responsabile legile transmiterii nu pot fi stabilite distribuția acestora la urmași fiind – cum am mai spus – foarte variabilă iar variantele de inteligență nu fiind clar definite (diferențele dintre ele sunt foarte fluide, vagi, continue).

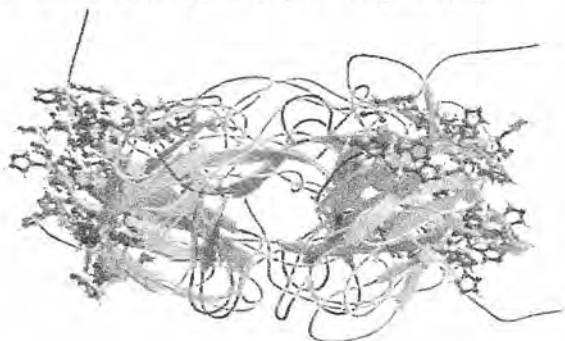
Genetica moleculară a descifrat totuși unele aspecte ale determinării prin genom a funcțiilor cognitive.

Unele din aceste gene codifică proteinele de la suprafața membranelor sinaptice cum ar fi tetraspaminele și integrinele. Printre acestea se află gena TM4SF2 de pe brațul scurt al cromozomului 11 și genele IL21RAPL și GRIA3 (pentru receptorul de glutamat) de pe cromozomul X ale căror mutații pot determina deficiențe cognitive și dezordini psihice bipolare (Gecz și col.).



Calea de semnalizare RAS

În capitolul precedent am văzut că stimularea neuronului produce, pe lângă efectele clasice din membrană o serie de reacții în cascadă în citoplasmă ce ajung până în nucleu unde acționează asupra genomului cu ajutorul moleculei CREB. Ele sunt esențiale pentru plasticitatea sistemului nervos (capacitățile de memorare sau învățare). Cu acest prilej am văzut cascada sau calea produsă de glutamați (formată din niște kinaze numite calmoduline) și cea produsă de dopamină (formată din proteinkinaze A activate de cATP). Ambele sunt esențiale pentru plasticitatea neuronală. Pentru activitatea neuronală alături de căile sau cascadele enzimatice de semnalizare menționate mai sus mai există o cale de semnalizare a kinazelor RAS declanșată de hormonii de creștere și alta a kinazelor LIM implicate în formarea citoscheletului neuronal și în creșterea axonilor. Genele implicate în sinteza proteinelor din toate aceste căi datorită acțiunilor acestora au un rol important în a asigura funcțiile cognitive. Mutații la nivelul lor determină deficiențe cognitive. Astfel printre altele sunt genele OPHN1 de pe brațul lung al cromozomului X (care sintetizează o proteină numită oligofrenină) (Castellvi-Bell și Mila), ARHGEF6 de pe cromozomul X, și PAK3 de pe brațul scurt al cromozomului 21 a căror mutații determină deficiențe cognitive. (Lower și Gecz).



Proteina FMRP

Pentru activitatea neuronală ce stă la baza proceselor cognitive este importantă sinteza unor proteine cum ar fi proteina FMRP care este implicată în organizarea sinapselor asigurând plasticitatea acestora. Gena FMR1 de pe brațul lung al cromozomului X asigură sinteza proteinei respective. Aceasta e implicată în mecanismul de translație al unor proteine transportând secvențele de mRNA necesare din nucleu până la ribozomi. Mutația acestei gene - cum vom vedea - determină o anumită formă de debilitate mentală („Fragile X mental retardation”) (O'Donnel și Warren).

Tot atât de importante s-au arătat a fi genele care asigură la nivelul ADN-ului, transcripția secvențelor de mRNA necesare sintezei unor proteine implicate în procesele cognitive. Astfel avem gena MECP2 de pe

extremitatea brațului lung al cromozomului X care acționează ca un represor de transcripție și care este implicată în diferențierea celulelor nervoase și în formarea sinapselor. Alterarea genei produce o debilitate mentală în cadrul sindromului Rett (Kerr și Ravine) și uneori autism (Carney și col.).

Substratul genetic al inteligenței este confirmat și de alte afectări genetice precise ca boala lui Huntington (coreea cronică) în care se produce o alterare profundă a inteligenței atunci când gena patologică respectivă se activează. Este vorba de o genă (IT15) de pe ramura mică a cromozomului 4 care sintetizează o proteină numită huntingtină descoperită în 1993.

Mutația patologică afectează un codon CAG: (citozină-adenină-guanină) care se află la capătul 5' al ADN-ului. Această tripletă în mod normal este repetată de 7-35 de ori. Dacă se repetă de mai multe ori, mai ales de la 40 de ori în sus apare demența coreică.

Trebuie subliniat faptul că dacă mutația unei gene determină o alterare a inteligenței aceasta nu înseamnă că ea este gena responsabilă a acestei activități psihice ci doar că mutația ei a generat modificări patologice în encefal care au deteriorat substratul neuronal implicat în inteligență. Faptul că în trisomia 21 avem o diminuare a inteligenței nu înseamnă că în cromozomul 21 se află suportul genetic al inteligenței. Tot așa dacă deteriorarea profundă a inteligenței din boala lui Alzheimer apare după mutații în una din genele APOE, APP, PS1 sau PS2 aceasta nu înseamnă că aceste gene sunt genele inteligenței.

Studii recente făcute de echipa lui A. Papassotiropoulos au pus în evidență o genă KIBRA de pe cromozomul 12 care contribuie la realizarea performanțelor cognitive și mai ales la realizarea proceselor de memorare. Ea a fost descoperită prin compararea a circa 500.000 de markeri genetici proveniți de la un lot de subiecți cu memorie foarte bună cu cei ai unui grup cu memorie foarte slabă. Totodată echipa aceasta de la Universitatea din Zürich a demonstrat prin imagistică IRM funcțională că alelele genei KIBRA sunt corelate cu diferite grade de dezvoltare ale hipocampului. Proteina sintetizată de KIBRA face parte din grupul domeniilor proteice WW și este un substrat al protein kinazei C ζ (sintetizată de 2 gene de pe cromozomii 1 și 4) care se știe că are o acțiune pozitivă la nivelul sinapselor asupra procesului de memorie lungă (Ling și col.) având un rol important în plasticitatea sinapselor. Este necesară și suficientă

pentru menținerea potențialelor de lungă durată (a memoriei de lungă durată) la nivelul hipocampului (Hernandez și colab.).

Gena KIBRA are două alele (una sălbatică și una mutantă) care definesc o mutație simplă ce implică o singură bază (SNP) și anume citozina (C) de la gena sălbatică este înlocuită cu timina(T). S-a putut demonstra că purtătorii alelei T (rs 17070145) a genei KIBRA au performanțe în domeniul memorării cu 25%mai bune decât cei a alelei sălbatice C.

Nu trebuie niciodată să uităm că atunci când este vorba de determinarea genetică a funcțiilor cognitive (de altfel ca și a comportamentului) nu intervine nici o dată o singură genă. Nu vom găsi o **genă a inteligenței**, care este uneori menționată în presa de senzație (cum s-a întâmplat prin anul 1999). Determinarea este foarte complexă și poligenică.

Există o tendință modernă de a atribui posibilității de trăire a fenomenului religios (de deschidere către sacru) unui mecanism genetic. Geneticianul Dean Hamer a descris în acest sens o genă („**Gena lui Dumnezeu**”) de pe cromozomul 10, care sintetizează o proteină VMAT2 („Vezicular Monoamine Transporter”) ce ar condiționa elementele existențiale ale trăirii religiosului și ale extazului mistic. Această genă însă este contestată de mulți.

Una din manifestările comportamentale ale speciei noastre este **limbajul**. Omul însă vorbește pentru că dispune în creierul său de o „mașină” ce îi permite să vorbească. Această mașină s-a dezvoltat printr-o lungă evoluție de peste un milion de ani (de la Homo habilis). Ea trebuie însă construită pentru fiecare individ în cursul organogenezei cerebrale, iar aceasta se află sub controlul genomului. „Abilitatea de a vorbi este un aspect genetic determinat al speciei noastre”. Caracterul ereditar al particularităților predispoziției de a vorbi și a citi a fost demonstrat prin studii pe gemeni (Black K.N.). Putem vorbi de abilități psihologice specializate moștenite genetic (ceea ce marele lingvist Noah Chomsky numea „moduli cognitivi nativi”).

Trebuie să subliniem că determinarea genetică se referă doar la posibilitatea de a vorbi, scrie și citi. Limbajul însă este o achiziție epigenetică obținută prin procesul de învățare așa cum a

arătat încă din secolul XIII împăratul Frederic II de Hohenstaufen printr-o experiență celebră.



Proteina FOXP2

Există pe brațul lung al cromozomului 7 o genă **FOXP2** care sintetizează o proteină implicată în limbaj. Mutația ei determină tulburări în organizarea limbajului și în explorările imagistice funcționale (cum este fIRM) o activitate redusă în ariile limbajului. De aceea a fost numită „**gena limbajului**” (Lai și col. 2000).

Tot în legătură cu genetica limbajului s-a demonstrat că **asimetria emisferelor cerebrale** este controlată genetic de două gene și patru alele. Caracterul de dreptaci este determinat de alele dominant intermediare. Homozigoții dominanți sunt dreptaci, homozigoții recesivi sunt stângaci iar heterozigoții au grade diferite de ambidextrie (Annet 1964). Cele două gene sunt situate una pe brațul scurt al cromozomului 12 iar cealaltă pe brațul lung al cromozomului 11 (Frans. și col. 2002).

Determinarea genetică a „mașinii” de vorbit din creierul uman explică și caracterul ereditar al unor deteriorări a limbajului cum ar fi **dislexia**. Aceasta este o disfuncție a limbajului caracterizată prin dificultatea de a învăța cititul corect și fluent, deși inteligența, comportamentul, și posibilitățile de alfabetizare

sunt normale. Este vorba de o disconexie între regiunile occipitale (unde se integrează semnalele vizuale) și cele frontale (ale „comenzilor” motorii) din emisfera dominantă (stângă la dreptaci) situată de obicei în dreptul plicii curbe (girusului angular). Unele dislexii sunt de origine traumatică, altele de origine hormonală și altele numite dislexii primare sunt determinate genetic. Astăzi se știe că dislexia se produce prin erori de replicare cromozomială la nivelul cromozomilor 2, 3, 6, 15 și 18 (Fisher și DeFries).

Walt Disney a fost toată viața lui un dislexic și Albert Einstein a fost dislexic până la 9 ani.

O altă disfuncție a limbajului este **bâlbâiala** care după cercetările lui Shugart și col. (2004) ar fi determinată de o mutație a unei gene de pe brațul lung al cromozomului 18.

Cel mai simplu aspect al geneticii psihologice este legat de caracterul ereditar și genetic-determinat al unor funcții elementare cum ar fi **percepțiile**.

Unul din cele mai interesante aspecte este **genetica gustului** care este esențială pentru desfășurarea comportamentului alimentar și a alegerii alimentelor de către consumatori (Drewnowski).

Menționăm că din cele patru calități senzoriale gustative cele mai importante sunt dulcele (care semnalizează prezența alimentelor energetice) și amarul (care semnalizează produsele nocive).

Se cunosc două substanțe amare, feniltiocarbamida (*PTC*) și 6-n-propiltiouracil (*PROP*) care nu sunt percepute de anumite persoane. Facultatea de a le percepe se transmite autosomal dominant. În medie 30% din populație la caucazieni nu percep aceste substanțe amare.

Percepția acestor substanțe depinde de **două gene** TAS2R16 și TAS2R38, situate pe brațul lung al **cromozomului 7**.

Nonpercepția compusului PROP constituie un marker genetic important privind abuzul de grăsimi în alimentație și dependența de alcool.

Un alt exemplu clasic de tulburări ale percepției determinate genetic sunt unele **discromatopsii** (tulburări ale percepției culorilor). Vederea colorată este asigurată de trei tipuri

de conuri sensibile pentru roșu, verde sau albastru. Fiecare din aceste tipuri depinde de o genă. Genele pentru roșu și verde se află pe cromozomul X, în timp ce cea pentru albastru se află pe cromozomul 7.

Mutația genei pentru roșu determină dispariția percepției pentru roșu (**protanopia**) iar mutația genei pentru verde (cu mult mai frecventă) duce la dificultăți de a percepe culoarea verde și la confuzia dintre roșu și verde (**deuteranopia**) numită **daltonism** după chimistul John Dalton (ce suferea de această infirmitate pe care a descris-o prima dată în 1794). Mutația genei pentru albastru (care este excepțională) duce la abolirea percepției pentru albastru (**tripanopia**). Primele două se manifestă în general la bărbați (cu foarte rari excepții și la femei) și se transmit prin femei deoarece depind de cromozomul X, pe când ultima se manifestă la ambele sexe căci se transmite printr-un cromosom autosomal.

Genele implicate sunt CNGA3 (cromozom 2) CNGB3 (cromozom 8) și CNAT2 (cromozom 1).

Reamintim că în cazul transmiterii prin cromozomul X putem avea următoarele situații ce caracterizează ereditatea în daltonism.

$X^D X^D$	Femeie normală	Ambele gene sunt normale (D,D)
$X^D X^d$	Femeie normală	Purtătoare de o singură genă anormală (d)
$X^d X^d$	Femeie daltonistă	Ambele gene sunt anormale (d,d)
$X^D Y$	Bărbat normal	Nici o genă anormală pe X
$X^d Y$	Bărbat daltonist	Purtător de o genă anormală pe X

Cu titlul de curiozitate menționăm că cei ce suferă de alterări ale percepției culorilor deși sunt handicapați și nu pot exercita anumite profesii, au unele nete avantaje de ex.: la vânătoare sau pentru analiza fotografiilor aeriene sunt mai performanți.

15. Genetică și psihiatrie (I)

Boli psihice organice

În capitolele precedente am văzut că bioconstrucția și funcționarea creierului ca și manifestările psihice normale au o determinare genetică certă. De aceea nu trebuie să ne surprindă că și în cazul patologiei mentale găsim uneori o importantă implicare genetică.

Încă de foarte multă vreme ideea transmiterii ereditare a bolilor este prezentă în gândirea medicală. Această idee a căpătat un caracter științific târziu, odată cu formularea în 1866 a legilor lui Gr. Mendel (1822-1884) și a cercetărilor lui Fr. Galton (1822-1911). Misterul transmisiei ereditare s-a clarificat treptat odată cu precizarea rolului, cromozomilor (W. Hofmeister - 1824-1877; A. Waldeyer - 1836-1921) a hărților cromozomiale (T.H. Morgan - 1836-1945) a genelor (H.M. de Vries - 1848-1935) și a moleculelor de ADN cromozomial (Fr. Crick - 1916-2004 și J.D. Jakson n. 1928) și apoi a celui mitocondrial.

Bolile psihice - ca orice stări patologice - pot fi determinate de:

1. *Malformații congenitale*
2. *Traumatisme fizice*
3. *Infecții (virale, microbiene, fungice sau parazitare)*
4. *Intoxicații (accidentale, voluntare sau medicamentoase)*
5. *Tulburări circulatorii (ischemice sau hemoragice)*
6. *Tumori (benigne dar mai ales maligne)*
7. *Dereglări imunologice*
8. *Dereglări metabolice sau hormonale*
9. *Traumatisme psihice (stress și altele)*
10. *Determinări genetice (ereditare sau non-ereditare)*

Determinările genetice generatoare de stări patologice pot fi:

- A. Autosomale dominante*
- B. Autosomale recesive*
- C. Gonosomale (determinate de cromozomii X și Y)*
 - a) X-cromozomiale dominante*
 - b) X-cromozomiale recesive*
 - c) Y-cromozomiale*
- D. Mitochondriale (excepționale)*

Determinările genetice ale bolilor se pot datora unor:

- 1. Mutații ce afectează o singură genă*
- 2. Mutații ce afectează mai multe gene (poligenice)*

Bolile genetice psihiatrice se datorează de obicei unor alterări ale genomului din celulele germinale (survenite în general în timpul fragmentărilor și recombinărilor cromozomiale din cursul meiozelor) transmise apoi tuturor celulelor somatice inclusiv neuronilor și apoi în numeroase cazuri generațiilor următoare.

Reamintim că modificările genomului pot fi:

- 1. Modificări ale numărului tuturor cromozomilor (poliploidie) sau al unui singur cromozom (aneuploidie);*
- 2. Alterații sau aberații ale cromozomilor (deleție, duplicație, inserție, inversare și translocație);*
- 3. Modificări la nivelul secvenței de baze din ADN ce formează o genă uneori punctuale de tip SNP.*

Există un proces interesant care se realizează în cursul transmiterii materialului genetic de la o generație la alta numit **amprenta genomică** („genomic imprinting”) și care se întâlnește în transmisiunea unor boli. Este vorba de blocarea unei gene autosomale (sălbatică sau mutante) în funcție de sex. Sunt gene care sunt blocate (amprentate) dacă provin de la tată (amprenta genomică paternă) iar altele dacă provin de la mamă (amprenta

genomica maternă). Prin acest mecanism o genă chiar dacă este dominantă devine inactivă (nu se mai exprimă în fenotip). Această blocare este un fenomen epigenetic ce se realizează în cursul meiozei fie printr-un proces de metilare a ADN-ului, fie prin intervenția unor histone. Procesul este reversibil căci această blocare poate fi anulată (proces de reprogramare). Este ușor de văzut că amprenta genomică împiedică respectarea modelului mendelian de transmisie a caracterelor ereditare.

Un alt proces care poate împiedeca exprimarea în fenotip a unei gene este influențarea ei de către alta genă. În acest caz gena agresoare poate suprima efectul genei agresate ceea ce constituie fenomenul de **supresiune** sau poate înlocui efectele genei agresate ceea ce este denumit **epistazie**.

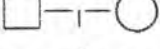
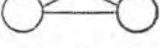
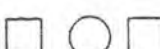
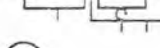
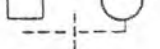
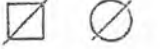
Dacă gena agresată este dominantă avem o **epistazie dominantă**, iar dacă este recesivă o **epistazie recesivă**.

Datorită proceselor de amprentare parentală, de supresiune și de epistazie ca și în urma unor influențe din afara genomului nu toate genele chiar dacă sunt dominante se exprimă în fenotip. De aceea un purtător al unei gene ce determină o boală dominantă poate să nu fie bolnav.

În genetică se numește **penetranță** procentul purtătorilor unei gene care se exprimă efectiv în genotip. În patologie penetranță este procentul purtătorilor unei gene patologice la care se manifestă boala respectivă.

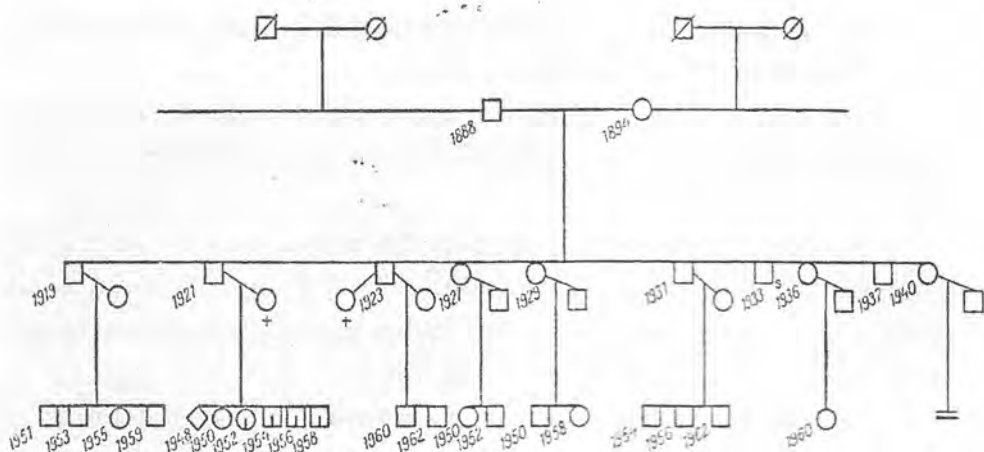
Uneori interacțiunea dintre gene nu duce nici la dispariția nici la înlocuirea exprimării genei agresate, ci doar la o modificare a fenotipului. În acest caz se vorbește de acțiunea unei gene modificatoare asupra altei gene care se exprimă prin aspecte fenotipice variate. Gradul de exprimare a genei se numește **expresivitate**.

Penetranța și expresivitatea complică mult analiza bolilor cu determinare genetică.

	<i>B</i>		<i>căsătorie</i>
	<i>F</i>		<i>consanguini</i>
	<i>sex necunoscut</i>		<i>nelegitimi</i>
	<i>8 bărbați și femei</i>		<i>gemeni identici</i>
	<i>sarcină</i>		<i>" fraternali</i>
	<i>adoptat</i>		<i>fratrie</i>
	<i>examinat afectat</i>		<i>căsătorii multiple</i>
	<i>neexaminat-raportat ca afectat</i>		<i>femeie conducă - toare de genă</i>
	<i>" -dubios raportat ca afectat</i>		<i>căsătorie nelegi- timă</i>
	<i>examinat- sănătos</i>		<i>indivizi morți</i>
	<i>neexaminat- raportat normal</i>		<i>ordinea succesi- unii necunoscută</i>
	<i>singur-necăsătorit</i>		
	<i>simbol mic- a trăit mai puțin de o zi</i>		

Simboluri folosite pentru arborii genealogici

Determinarea genetică moleculară și cromozomială a bolilor în general este o concepție relativ modernă. În schimb caracterul ereditar al unor maladii este cunoscut de multă vreme și a permis chiar definirea de **boli ereditare** sau **eredofamiliale** care apare încă de mult în tratatele de medicină. De aceea încă de foarte multă vreme în anamneza bolnavilor se face o investigare privind bolile de care suferă membrii familiei.



Un model de arbore genealogic

Pentru diagnosticarea și studiul bolilor genetice (sau eredofamiliare) o metodă esențială este cea a întocmirii **arborilor genealogici**. Există astăzi o serie de simboluri grafice devenite universale cu care se construiesc acești arbori genealogici, și care permit urmărirea fenotipurilor bolnave dintr-o familie și a modului cum se transmit genetic bolile respective (mendeleian, non-mendeleian, legate de cromozomul X etc.).

În cazul bolilor produse de gene de pe cromozomii autosomali transmiterea bolilor se face potrivit legilor lui Mendel și aspectul acestor transmisiuni depinde de caracterul homozigot sau heterozigot al mutației și de caracterul dominant sau recesiv al alelei respective. Am văzut în capitolul 1 cum se realizează transmisia caracterelor ereditare (deci și a bolilor ereditare) în cazurile de transmisie dominant-recesivă și în forma rară de transmisie autosomală intermediară.

Arborii genealogici ai **bolilor autosomale dominante** ne pun în evidență bolnavi masculini sau feminini în fiecare generație care au urmași ce prezintă boala respectivă în proporții egale la cele doua sexe.

În cazul **bolilor autosomale recesive** indivizii bolnavi de ambele sexe apar ca urmași ai unor indivizi sănătoși.

Menționăm că modelul mendelian e valabil în cazul în care aspectul patologic este expresia unei singure gene. El numai este respectat în cazul în care pentru exprimarea bolii sau anomalei respectivă e nevoie de mai multe gene.

De asemenea, transmisia ereditară este non-mendeliană dacă gena afectată se află pe unul din cromozomii sexuali (X sau Y).

În bolile **dominante legate de cromozomul X** bărbații afectați transmit boala la toate fiicele dar la nici un fiu, iar mamele afectate căsătorite cu bărbați sănătoși transmit boala la jumătate din fiice și jumătate din băieți.

În cazul **bolilor recesive legate de cromozomul X** bărbații sunt afectați de boală dar nu o transmit fiilor lor care rămân sănătoși dar transmit fiicelor lor (care și ele rămân sănătoase) doar *capacitatea* de a transmite boala. Acestea însă nu o transmit decât fiilor lor nu și fiicelor. În aceste boli așadar *numai bărbații sunt bolnavi* cu extrem de rare excepții când și tatăl și mama sunt purtători ai genei nefaste și o pot transmite și fiicelor lor (care sunt astfel homozigote cu gene recesive).

Există foarte puține afecțiuni determinate de o genă mutantă de pe **cromozomul Y**. În acest caz boala se transmite numai pe linie masculină, exemplarele feminine nefiind afectate. Este vorba de o **ereditate holoandrică**.

Există cazuri excepționale de boli care se transmit prin **mitocondrii**. În aceste cazuri numai mamele transmit așa că urmașii bărbaților bolnavi sunt toți sănătoși în timp ce urmașii femeilor bolnave indiferent de sex pot fi bolnavi.

Connor și colab. insistă asupra depistării unor **dismorfii fizice** care însoțesc unele afecțiuni genetice psihiatrice. Ele se referă la devieri de la indicatorii normali utilizați în antropologia fizică (înălțimea, greutate, circumferința toracică sau abdominală dimensiunile și forma craniului, dimensiunile și forma masivului facial, distanța dintre pupile, mărimea și forma urechii, implantarea dinților sau părului, starea bolții palatine, etc.).

Depistarea unei boli genetice psihiatrice cu ajutorul dismorfiiilor fizice se poate face de multe ori începând de la noii născuți dar și prenatal pe baza imaginilor obținute prin ecografie.

Aceste dismorfii sunt de obicei grupate în ansambluri (sindroame) specifice.

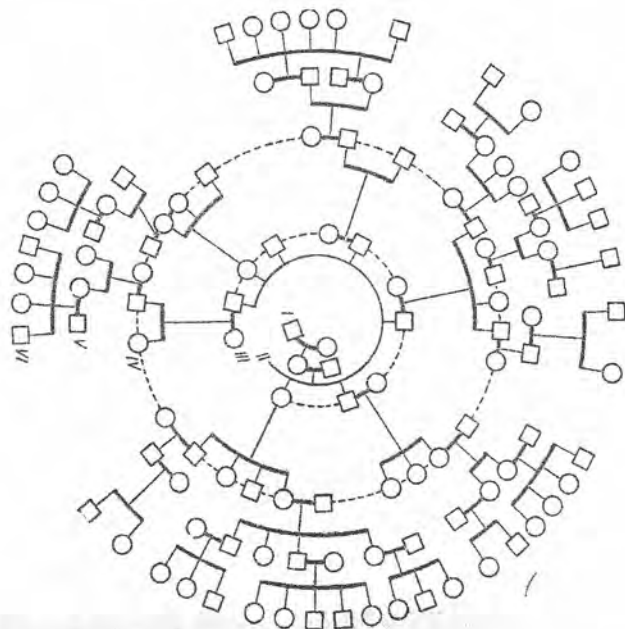
Utilă este și determinarea **tipului constituțional** folosind una din clasificările acceptate. În acest sens se cunosc corelațiile dintre anumite tipuri constituționale și anumite trăsături de personalitate sau temperamente ca și cu anumite afecțiuni psihice, aspect asupra căruia au insistat unii psihiatrii celebri ca E. Kretschmer sau K. Jaspers. De asemenea se știe că în determinarea tipului constituțional (tipului somatic) există o importantă componentă ereditară.

La acestea trebuie adăugate **dermatoglifele** deși examinarea amprentelor digitale este mai mult decât neglijată de clinicieni. S-au putut identifica aspecte caracteristice pentru unele afecțiuni determinate de alterații cromozomiale, care pot fi utile pentru precizarea diagnosticului (Shiono; Țarcă). Deși s-au descris aspecte caracteristice ele nu au fost și nu sunt folosite decât în cadrul unor cercetări de specialitate.

Evident că diagnosticarea bolilor psihice ereditare ca de altfel a tuturor bolilor implică, în primul rând, identificarea **semnelor clinice** și **paraclinice** (date de laborator - în special cele biochimice -, imagistice etc.) și a cunoașterii temeinice a tabloului clinic și paraclinic al diferitelor boli pentru a stabili diagnosticul pozitiv și a celui diferențial în fiecare caz.

În unele cazuri este nevoie de confirmări **biopsice cerebrale** care ridică însă unele probleme de bioetică, iar în altele de confirmări prin examinarea **cariotipului** sau chiar a organizării **ADN-ului**.

Bolile psihice cu cea mai evidentă determinare genetică sunt **debilitățile mentale** (oligofreniile) caracterizate printr-o diminuare semnificativă a I.Q.-ului (sub 70 pe scala lui Wechsler) instalată înainte de vârsta de 18 ani. Se întâlnesc la 1-3% din populație. Se însoțesc de multe ori de dezordine emoționale și tulburări de comportament în general adaptativ.



Alt model de arbore genealogic

Deficiențele cognitive pot fi de trei grade: *ușoară*, *mijlocie* (imbecilitate) sau *gravă* (idiotenie). Acestea li se adaugă de obicei *elemente somatice*: dismorfii (ale corpului, capului, dinților etc.) suferința altor organe, modificări biochimice etc. care realizează tablouri clinice somatice caracteristice ce permit diagnosticul diferitelor sindroame. Diagnosticul etiopatogenic precis nu se pune în general decât în 25% din cazuri.

Unele debilități mintale se datorează unor **aneuploidii** printre care cele mai frecvente sunt **trisomiile**, totale (când unul din cromozomi este triplu), sau parțiale (când la o pereche de cromozomi se află alăturat încă un braț cromozomial). Ele pot fi autosomale sau gonosomale (interesând sex cromozomii).

Anomalia se regăsește de cele mai multe ori în toate celulele. Există totuși cazuri de mozaicism în care ea nu se găsește decât în unele celule. Aceste anomalii se realizează în cursul meiozei când la unul din gameți nu s-a produs disjuncția corectă așa că a păstrat doi cromozomi care cu cel al celuilalt partener fac trei cromozomi.

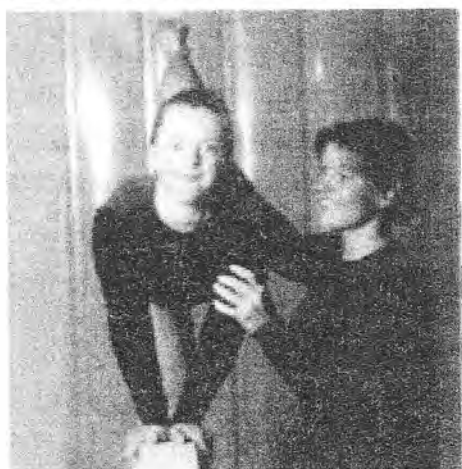
Așa cum am mai spus, cea mai frecventă **trisomie autosomală** este cea a cromozomului 21 care se exprimă prin **sindromul Down**, una din cele mai frecvente retardări mentale

ce apare la 1/1500 de nașteri la mamele de sub 30 de ani și ajunge la 1/40 de nașteri la mamele de peste 45 de ani (ca urmare a particularității ovogenezei).

La acesta se mai adaugă trisomiile 18 (sindrom Edwards) și 13 (sindrom Platau).

În literatura de specialitate se mai găsesc citate trisomiile 14, 15 și 16 și trisomiile parțiale 3, 8, 9, 10 și 12, care toate sunt foarte rare. Majoritatea acestor trisomii sunt letale și determină avorturi.

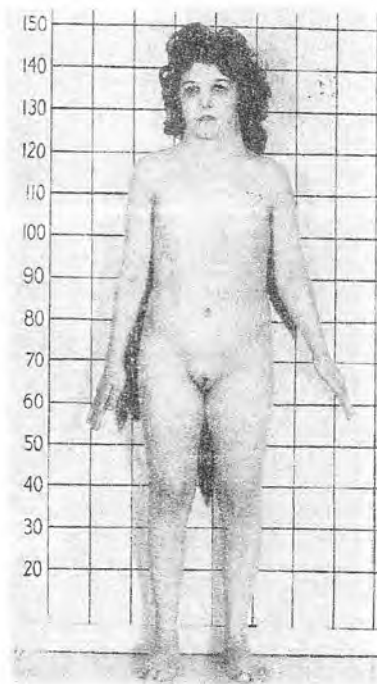
Când supraviețuiesc, toate trisomiile amintite se însoțesc de deficite cognitive de grade diferite și de dismorfii somatice (stigmatice anatomice) uneori foarte caracteristice.



Sindrom Down (sursa: [www...](#))

Interesante - mai ales pentru psihologi - sunt și **trisomiile cromozomilor sexuali** trisomia **XXX** cea mai frecventă (femeie triplu X sau metafemeie uneori chiar tetrasomică **XXXX** sau pentasomică **XXXXX**), **XXY** (sindromul Klinefelter, bărbați în general sterili) și trisomia **XYY** (sindromul Jacob). Când supraviețuiesc acestea se manifestă de multe ori prin deficite mintale ușoare, de obicei dificultăți de învățare și de limbaj. Prezintă uneori stigmatе morfologice, de obicei discrete. Diagnosticul *cert* nu este posibil decât prin examinarea cariotipului. De multe ori acești bolnavi trec prin viață fără să știe că sunt suferinzi. Fac uneori apel la medici, dar mai ales la psihologi și educatori specializați.

Acestor sindroame trebuie să le alăturăm și sindromul Turner (**X0** sau **monosomia X**) ce apare la circa 1/2500 de fete născute și care se manifestă prin ușor deficit cognitiv, infantilism, amenoree și sterilitate, gât gros, edeme ale mâinilor și picioarelor, toracele aplatizat, fața triunghiulară, părul implantat foarte jos și sunt de talie mică.



Sindrom Turner (sursa: [www...](#))

Cromozomul X conține un număr foarte mare de **locuri** a căror alterare se exprimă prin câte un sindrom din care face parte debilitatea (retardația) mentală (**retardație mentală linkată de cromozomul X – RMLX**). Dintre acestea, 17 locuri generează deficiențe cognitive grave sau foarte grave printre care **sindromul X fragil (FRAXA)** determinat de gena RPS6KA3); 8 locuri determină deficiențe cognitive ușoare sau foarte ușoare și 13 locuri diferite grade de deficiențe mentale nespecifice (L. Gavrilă).

Dintre acestea deosebit de interesant este **sindromul X fragil** (sindromul Martin Bell) care are o incidență de 1/1500 de bărbați și 1/2500 de femei. Este cea mai frecventă formă de debilitate mentală ereditară. Gradul de deficit intelectual este variabil de la caz la caz. Se manifestă uneori doar prin tulburări de limbaj și alteori prin autism. Deseori coexistă semne somatice (în special un facies caracteristic) și uneori chiar tulburări neurologice sub forma unor tremurături asociate cu ataxie. Transmitia ereditară este foarte complicată căci gena patologică se comportă uneori ca o genă dominantă iar alte ori ca una recesivă. De asemenea intervine ca un factor perturbant, procesul de imprinting (amprentare) genomic prin metilarea în unele cazuri a genei respective în timpul meiozei anterioare. În cursul transmisiunii acestui sindrom găsim fenotipuri la care boala se manifestă sub o formă sau alta și fenotipuri doar **purtătoare** care nu prezintă nici un simptom dar care transmit afecțiunea mai departe peste una sau două generații. Tot în cursul acestei transmisiuni se poate constata fenomenul de **anticipație genetică** datorită căruia severitatea manifestărilor patologice sporește de la o generație la alta.



Sindrom X fragil (sursa: www...)

Sunt și alte boli genetice cu deteriorări cognitive care se datorează **alterărilor punctuale** ale unor gene bine precizate. Acestea determină sinteza unor compuși anormali sau excesul unor molecule normale ce produc deteriorări celulare (și ale neuronilor) care la rândul lor duc la constituirea unor boli cu **defecte metabolice** ce se manifestă prin dismorfii anatomice caracteristice și deficiențe cognitive. Acestea pot fi extrem de grave mergând până la idioție sau tulburări de comportament grave ca automutilarea (mai ales în cadrul sindromului Lesch Nyhan) sau manifestări agresive foarte violente. Alteori acestea pot fi foarte ușoare. Adesea găsim și aspecte de autism. În multe din ele coexistă sindroame neurologice grave. Multe din ele nu supraviețuiesc primelor luni sau ani de viață:

Principalele sindroame cunoscute sunt:

1. **Galactozemia** autosomal recesivă determinată de cromozomii 1 (deficiență de galactoz epimerază), 9 (deficiență de galactoztransferază) și 17 (deficiență de galactozkinază) acumulare de galactoză cu efecte destructive;
2. **Fenilketonuria** autosomal recesivă pricinuită de cromozomul 12 (exces de fenilalanină);
3. **Sindromul Hunter** recesivă legată de cromozomul X (sinteză de mucopolisaharide);
4. **Sindromul Hurler** autosomal recesivă determinată de cromozom 4 (sinteză de mucopolisaharide);
5. **Sindromul Sanfilippo** autosomal recesiv produsă de cromozomii 8, 12, 16 (sinteză de mucopolisaharide);
6. **Leucodistrofia metacromatică** autosomal recesivă (deficiență de arylsulfatază ce duce la acumulare de sulfatide ce distrug tecile de mielină) și se datorează cromozomului 22;
7. **Adrenoleucodistrofia** recesiv legat de cromozomul X (sintetizează lanțuri foarte lungi de acizi grași);
8. **Sindromul Lesch-Nyham** recesiv legat de cromozomul X (exces de acid uric);

9. **Sindromul Rett** recesiv legat de cromozomul X (sintetizează proteinele MECP1 și MECP2);
10. **Scleroza tuberoasă** autosomală dominantă determinată de cromozomul 9 (sintetizează hamartina) și de cromozomul 16 (sintetizează tuberina);
11. **Idioțenia amaurotică Tay Sachs** autosomal recesivă pricinuită de cromozomul 15 (deficiența unei hexaminidaze care duce la acumularea de ganglioizide). Se întâlnește la evreii askenazi (printr-un efect de fondator).



Sindrom Hurler (sursa: [www...](#))

Lista de mai sus nu cuprinde toate afecțiunile genetice ce produc tulburări cognitive prin modificări metabolice. Ele sunt mult mai numeroase (L-Gavrilă) dar excepțional de rare.

Există o deficiență cognitivă uneori foarte gravă – denumită **cretinism** – determinată de un hipotiroidism congenital care însă nu e determinată genetic ci de o lipsă de iod în alimentație.



Sindromul „Cri du chat” (sursa: www...)

O boală genetică mai stranie determinată de delețiunea unei porțiuni din brațul scurt al cromozomului 5 este **sindromul „Cri du chat”** (sindromul Lejeune sau 5p minus). Genele responsabile sunt SEMASA (care sintetizează semaphorina), CTNND2 (care sintetizează delta catenina) și auxiliar gena hTERT (ce sintetizează telomeraz revers transcriptaza) toate proteine esențiale pentru dezvoltarea sistemului nervos. Afecțiunea a fost descrisă în 1963 de Lejeune și col. și este foarte rară (circa 1/50.000 de nașteri). Se manifestă printre altele printr-un deficit cognitiv moderat, tulburări de înghițit, de limbaj și de comportament, dismorfii și ceea ce este caracteristic copilul scoate tot timpul un *țipăt* care imită mieunatul pisicii.

Una din deteriorările psihice pricinuită de tulburări de organogeneză cerebrală este **autismul** (de la *αυτός* = autos = singur).

Autismul este o deteriorare definitivă (care nu se remite niciodată) ce începe din primele luni sau după vârsta de trei ani când este cunoscut sub numele de sindromul lui Asperger. Identificarea acestei afecțiuni (sau grupe de afecțiuni ce constituie „spectrul autismului”) se datorează lui H. Asperger (1938) și mai ales lui Leo Kanner (1943) iar recunoașterea de către comunitatea medicală s-a făcut începând din 1960. Are o

prevalență de 0,1-0,2% (după unii chiar de 0,6%). Băieții sunt afectați de patru ori mai mult decât fetele.

Se caracterizează prin tulburări comportamentale și grave deficiențe de integrare în societate cu tendință marcată spre izolare determinate în mod dominant printr-un deficit de comunicare atât prin limbajele oral și scris cât și prin cel corporal (non verbal). Se comportă ca niște extraterestri pripășiți în lumea noastră pe care nu o înțeleg și cu care nu pot avea contacte. La acestea se adaugă un comportament repetitiv (uneori stereotipat), ritualistic, uneori compulsiv, și nu arareori agresiv. Funcțiile lor cognitive sunt bine conservate ajungând uneori la performanțe de vârf. Se cunosc savanți autiști și se vorbește de o cultură autistă. Foarte rar prezintă crize de epilepsie.

Mecanismul de bază este puțin cunoscut. După unii autori e vorba de alterări ale conectivității rețelelor neuronale (prin neuroni prea mulți ce duc la o hiperconectivitate, alterări ale migrației neuronale în cursul organogenezei cerebrale, formarea anormală de sinapse și spini și o lipsă de echilibru între sistemele excitatorii și cele inhibitorii). După alții (Iacobono și Dapretto) este vorba de o deficiență a sistemului neuronilor oglindă („mirror neurons”).



Autism

Autismul este una din bolile cu cea mai puternică transmisie ereditară. La gemenii univitellini riscul se apropie de 90% iar la rudele de gradul II prevalența este de 100 de ori mai

mare decât în populația obișnuită. Transmiterea ereditară este autosomală (nu este legată de cromozomul X) dar nu urmează legile mendeliene căci este determinată de un grup de gene (poligenică). De altfel precizarea transiterii ereditare este extrem de dificilă de oarece autiștii în izolarea lor nu au viață sexuală și ca atare nu au urmași. Cele mai multe cazuri se datorează unor mutații sporadice (de novo) apărute în cursul meiozei gameților parentali.

Cercetările de genetică citologică și moleculară au putut identifica mai multe locuri implicate în autism. S-au găsit frecvent anomalii ale brațului lung al cromozomului 15 (s-a vorbit de un fenotip autistic specific cromozomului 15). S-au descris aberații cromozomiale de tipul deleției, inversării și mai ales **duplicării** unor fragmente cromozomiale (Sebat și col.). Printre genele candidate se află FOXP2 (implicată în limbaj), RAY1/ST7, IMMP2L și RELN de pe brațul lung al cromozomului 7, gena 5-HTT de pe brațul lung al cromozomului 17, gena receptorului GABA și UBE3A de pe brațul lung al cromozomului 15 și gena pentru receptorul de oxitocină de pe brațul scurt al cromozomului 3 (Muhle. R și col).

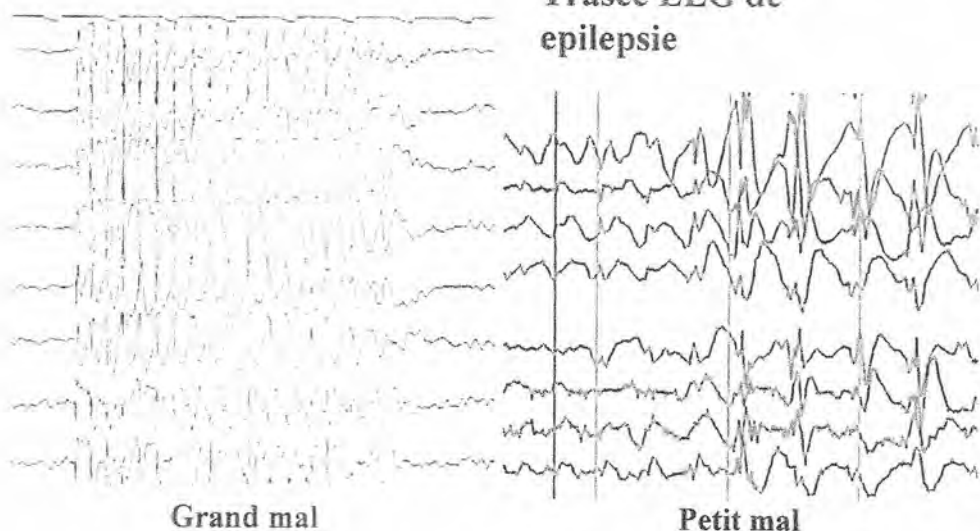
Legată de genetica bolilor organice cerebrale este problema caracterului ereditar și a determinării genetice a epilepsiilor, căci aproape toate afecțiunile menționate mai sus se pot manifesta și prin diferite forme de crize de epilepsie (crize comițiale).

De la început trebuie să precizăm că **epilepsiile nu sunt boli** ci manifestări clinice și electroencefalografice ce pot fi determinate de diferite boli. De aceea ereditabilitatea și determinarea genetică a epilepsiilor se referă în general la cele ale bolilor ce se manifestă prin crize epileptice. Aspectul dramatic a ridicat încă de mult problema transmisiunii ereditare a epilepsiilor ca atare.

Folosim un plural pentru că există mai multe tipuri de crize. Unele sunt **generalizate** (crizele de „grand mal” și „petit mal”; spasmul infantil sau sindromul West) altele sunt **localizate** sau focale (motorii, senzitivo-senzoriale, de lob frontal sau temporal, de tip psihomotor etc.) și unele sunt însoțite de mioclonii (epilepsiile mioclonice).

Cauzele epilepsiilor sunt multiple nu numai genetice. Dintre cele non genetice la copii predomină epilepsiile congenitale și prin tulburări de dezvoltare, iar la bătrâni cele prin tumori și accidente vasculare, în timp ce epilepsiile posttraumatice și de origine infecțioasă se întâlnesc în mod egal la toate vârstele. Există cazuri în care etiologia nu poate fi precizată și care sunt etichetate drept epilepsii esențiale sau idiopatice.

Trasee EEG de epilepsie



Din analiza datelor publicate rezultă că epilepsiile au o prevalență de 5-9 la 1000 de locuitori și o incidență de circa 50 la 100.000 de locuitori ceea ce arată importanța acestor manifestări patologice.

Caracterul ereditar al epilepsiilor se referă la:

1. Scăderea pragului epileptogen;
 2. Caracterul ereditar al bolilor ce provoacă o epilepsie;
 3. Determinarea transmisibilă specifică a unor anumite forme de epilepsie
- În acest sens caracterul ereditar al celor două forme clasice de epilepsie (generalizate sau focale) se pare că mecanismele respective au determinări genetice diferite.

În ceea ce privește caracterul ereditar al epilepsiilor s-a ajuns la unele concluzii interesante.

La rudele apropiate (de grad I-III) ale unui bolnav de epilepsie generalizată riscul de a avea epilepsie este de patru ori mai mare decât în populația obișnuită, iar la cele ale unui bolnav cu epilepsie localizată de două ori mai mare.

Într-o familie cu mai mulți epileptici aceștia prezintă același tip de crize (generalizate sau localizate) în două treimi din cazuri. Cele de mai sus sugerează că fiecare din cele două tipuri de crize are determinarea ei genetică proprie.

Efectele factorilor genetici în epilepsii descresc cu vârsta și în general numai sunt prezente *după 35 de ani*.

În **epilepsia idiopatică** dacă un părinte are epilepsie, riscul copilului de a avea epilepsie este de 4-10% iar dacă amândoi părinții au epilepsie, riscul este de 20-30%.

În cazul gemenilor univitelini dacă unul din ei are epilepsie idiopatică riscul celuilalt de a avea crize este de 80%, pe când în cazul gemenilor bivitelini riscul este doar de 10-20%.

Concordanța în paralel pentru gemenii monoziagoți și cei dizigoți în cazul epilepsiei idiopatice este

MZ	DZ
0,67	0,17 (K. Sharma 2002)
0,49	0,16 (M. Kjeldsen 2003)

Rezultă clar existența unei determinări ereditare în cazul epilepsiei idiopatice.

Menționăm că existența unui același tip de crize se întâlnește în 80-85% din cazuri la gemenii monoziagoți și numai în 65% din cazuri la cei dizigoți.

Într-o familie cu mai mulți epileptici aceștia prezintă același tip de crize (generalizate sau localizate) în două treimi din cazuri.

Modelul transmisiei ereditare este foarte complex și nu respectă riguros legile mendeliene așa că nu se poate face nici o prezicere. Este evident că transmiterea ereditară a epilepsiilor urmează paradigma generală potrivit căreia ea depinde atât de *factori genetici* cât și de *factori epigenetici de mediu* ceea ce complică mult aspectul procesului. Important este să se precizeze cât de mare este contribuția factorilor genetici în raport cu cei de

mediu în realizarea variațiilor unui anumit caracter fenotipic. Pentru aceasta am văzut că Holzinger a definit în 1929 o măsură statistică denumită **indicele de ereditabilitate H^2** care ia în considerare varianța genetică și cea a factorilor de mediu. Pentru epilepsia idiopatică K. Sharma a stabilit un H^2 de 45 iar Miller și col. au precizat că este de 69-85 ceea ce confirmă rolul eredității în epilepsia idiopatică.

Unele determinări genetice nu generează crize ci doar o susceptibilitate mai mare de a face crize.

Cert este că nu toate epilepsiile au o bază genetică, și că nu toți purtătorii de gene ale epilepsiilor prezintă crize. De asemenea multe epilepsii au o determinare poligenică.

Nu există o relație univocă între o genă și tipul de crize pe care-l determină. O anumită genă poate în familii diferite să determine crize diferite, și un anumit tip de crize poate fi determinat de gene diferite.

Cele mai cunoscute determinări genetice sunt redată în tabelul de mai jos (bazat în special pe cercetările Universității Columbia din New York).

SINDROMUL	GENA	CROMOZOMUL
Crize neonatale benigne	KCNQ2	20q
	KCNQ3	8q
Absențe epileptice infantile	GABRG2	5q
Epilepsie mioclonică juvenilă autosomal dominantă	GABRA1	5q
	EFHC1	6p
	EJM1	6p
	CHRNA7	15q
Epilepsie generalizată esențială autosomal dominantă	CNCL2	2q
Epilepsie generalizată cu crize febrile	SCN1B	19q
	SCN1A	2q
	SCN2A	2q
	GABRG2	5q
Epilepsie de lob frontal nocturnă autosomal dominantă	CHNRA4	20q
	CHNRB2	1q
Epilepsie localizată autosomal dominantă cu manifestări auditive	LGII	10q

Sunt autori care au precizat că:

În *absențele infantile* intervine o genă (JRK) de pe cromozomul 8q

În *absențele juvenile* intervin genele EJM1 de pe cromozomul 6p și nCRNA7 de pe cromozomul 15q

În convulsiile febrile intervin gene FEB1 de pe cromozomul 8p.

O determinare genetică a fost stabilită și pentru diferitele forme de epilepsii mioclonice. Astfel epilepsia mioclonică Unvericht Lundborg este determinată de o genă recesivă de pe cromozomul 21, epilepsia mioclonică dentato-rubro-pallido-luysiană este determinată de o genă de pe cromozomul 12 iar epilepsia mioclonică progresivă cu corpusculi Lafora este generată de o genă recesivă de pe cromozomul 6.

Există o epilepsie mioclonică specială cu fibre musculare zdrențuite (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers MERRF) care se transmite numai prin femei și care se datorează mutației unei gene situată în poziția 8344 din **genomul mitocondrial**.

Se pare că 2-3% din epilepsii se datorează unor formări de inele cromozomiale la nivelul cromozomilor 6,9,14,15 sau 20.

M. Tripathi și S. Jain au publicat următorul tabel:

Epilepsy syndrome	Linkage	Gene
<i>Epilepsies with simple inheritance</i>		
Benign familial neonatal convulsions	20q	KCNQ2
	8q	KCNQ3
Benign familial infantile convulsions	19q	?
	16	?
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	20q	CHRNA4
	15q	?
	1q	CHRNA2
Familial partial epilepsy with auditory features	10q	?
	2q	?
Familial partial epilepsy with variable foci	22	
<i>Epilepsies with complex inheritance</i>		
Juvenile myoclonic epilepsy	6p	?
	15q	?
Idiopathic generalized epilepsy, unspecified	8q	?
	3p	?
Persisting absence with later myoclonic epilepsy	1p	?
Persisting absence with tonic clonic seizures	8q	?
Generalized epilepsy with febrile seizures plus	19q	SCN1B
	2q	SCN1A
Childhood absence and febrile seizures		GABRG2
	15q	?
Benign rolandic epilepsy	8q	?
Febrile seizures	19p	?
<i>Recently reported linkages</i>		
Infantile myoclonic epilepsy	16p	AR
Adolescent onset IGE	8	CHRNA3

Lucian Gavrila în monografia sa „Neurogenetică, psihogenetică, genetică psihiatrică” menționează rolul genelor KCNA1 (cromozom 12p), KCNQ2 (cromozom 20q) și KCNQ3 (cromozom 8q) proprii canalelor de potasiu „voltaj gated” și al genei CACNA 1^a (cromozom 19p) a canalelor de calciu „voltaj gated” în determinarea genetică a unor forme de epilepsie. De asemenea citează date experimentale în legătură cu epilepsia audiogena a unor șobolani potrivit cărora genele c-fos și CCK-8 ar contribui la exprimarea acestora.

O determinare genetică a fost stabilită și pentru diferitele forme de epilepsii mioclonice. Astfel epilepsia mioclonică Unvericht Lundborg este determinată de o genă recesivă de pe cromozomul 21, epilepsia mioclonică dentato-rubro-pallido-luysiană este determinată de o genă de pe cromozomul 12 iar epilepsia mioclonică progresivă cu corpusculi Lafora este generată de o genă recesivă de pe cromozomul 6.

Există o epilepsie mioclonică specială cu fibre musculare zdrențuite (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers MERRF) care se transmite numai prin femei și care se datorează mutației unei gene situată în poziția 8344 din **genomul mitocondrial**.

Se pare că 2-3% din epilepsii se datorează unor formări de inele cromozomiale la nivelul cromozomilor 6,9,14,15 sau 20.

Grand mal



Reamintim că aproape toate debilitățile mentale determinate genetic menționate mai sus în acest capitol se însoțesc de diferite forme de crize epileptice.

Nu trebuie sa neglijăm că deseori manifestările unei susceptibilități ereditare a epilepsiei se manifestă extrem de discret (ex. crize de deja vu sau mici episoade de obnubilare (Bercovic 2000).

De asemenea nu au fost clarificate originile genetice comune ale epilepsiei idiopatice cu alte manifestări neurologice sau psihiatrice ca de ex migrena (Baier și Doose 1985; Saka și Saygi 2000) sau depresia (Hermann și col. 2000).

O altă relație între genetică și epilepsii este de **ordin farmacologic**. Se știe că circa 20% din epileptici sunt refractari la drogurile folosite (Shorvon 1996), și că la mulți bolnavi apar efecte secundare grave (Guerrini și al. 1998). O direcție importantă de dezvoltare a studiilor de genetică legate de epilepsie constă în evidențierea paternurilor de transmisie ereditara a susceptibilității pentru diferitele efecte secundare ale medicației anticonvulsivale ca și pentru cazurile refractare.

Studiile de genetică privind epilepsiile ca și cele referitoare la unele alterări ale răspunsurilor la antiepileptice deschid perspective optimiste privind o nouă clasă de intervenții terapeutice bazate pe inginerie genetică și pe folosirea genelor antisens.

Principalele epilepsii determinate de o singură genă sunt:

Epilepsia focala autosomală dominantă, Epilepsia nocturnă frontala autosomală dominantă, Convulsiile infantile benigne familiare, Epilepsia temporală familială, Epilepsia generalizată cu manifestări hipertermice, Epilepsia mioclonică progresivă (Unverricht-Lundborg), Epilepsiile din neurofibromatoză, scleroza tuberoasă, porfirie acută paroxistică, fragilitatea cromozomului X, din fenilketonurie leucodistrofii și mucopolisaharoze

Epilepsiile produse prin anomalii cromozomiale sunt:

Epilepsiile din trisomii (trisomia cromozomului 21 (sindrom Down) a cromozomului 18 (sindrom Edwards) cromozomului 13 (sindrom Platau) sau 22) ca și în alterările cromozomului 4 (sindrom Wolf - Hirschhorn) a cromozomului 15 (sindrom Angelman) și când cromozomii 6, 9, 15 sau 20 sunt inelari

Unele epilepsii (ca epilepsia mioclonică cu fibre roșii destrămate "ragged") sunt determinate de gene mitocondriale

Sunt epilepsii cu determinare multifactorială genetică și prin factori de mediu ca

Epilepsia mioclonică astatică, Epilepsia mioclonică infantilă benignă, Epilepsia mioclonică juvenilă, absențele infantile și juvenile, epilepsia infantilă cu vârfuri centrotemporale

Din cele de mai sus rezultă caracterul ereditar al unor cazuri de epilepsie și ca atare determinarea lor genetică. De asemenea am văzut că în unele forme s-au putut determina genele responsabile. Aspectele ereditare ale epilepsiilor nu sunt însă încă elucidate complet.

Una din cele mai triste categorii de boli psihiatrice este cea a degradărilor cognitive ce apar la adulți dar mai ales la vârstnici reunite sub numele de **demențe**. Sunt afecțiuni grave înfirmizante, cu o incidență ce crește odată cu vârsta de la circa 1,4% la 65 de ani la 23% la cei de peste 80 de ani cu o medie de 5,6% la bărbați și de 7% la femei pentru toată populația de peste 65 de ani. Sub 60 de ani demențele sunt foarte rare, iar peste 90 de ani se pare că prevalența lor scade.

Sunt **boli cronice** lent progresive ce încep prin mici tulburări de memorie, însoțite uneori de stări depresive și care ajung treptat (în general după 2-5 ani) la o totală dezorganizare cognitivă (apalie = lipsă de cortex cerebral), bolnavul având doar o viața vegetativă însoțită deseori de manifestări neurologice (de cele mai multe ori de tip motor). Pe parcursul evoluției lor bolnavii suferind de demență pot prezenta tulburări agnostice, apraxice și mai ales afazice care se agravează treptat realizând dese ori sindromul AAA (afazie apraxie agnozie). Din tabloul clinic al demențelor fac parte tulburările de memorie (cele mai precoce) însoțite curând de dezorientări în timp și spațiu, tulburări de atenție, scăderea capacității de a rezolva problemele (măsurabile prin teste speciale) tulburări de comportament (acțiuni antisociale, stări de agitație, agresivitate, fugi etc.) și de comunicare la care se pot adăuga disomnii (insomnii, somnolență excesivă sau inversarea ritmului veghe-somn). În fazele mai înaintate apare și lipsa de control a sfincterelor cu pierderi de urină sau/și de materii fecale. Nu există un tablou șablon căci demențele realizează aspecte clinice foarte variate atât din punctul de vedere al intensității diferitelor simptome cât și al cronologiei lor (momentul când apar, rapiditatea cu care evoluează felul cum se succed etc.).

Un tablou clinic asemănător este realizat de confuzia mentală, dar aceasta este acută de scurtă durată și în general reversibilă.

Demențele sunt determinate de **leziuni organice**, (degenerări și depopulări neuronale, proliferări nevroglice, leziuni microscopice specifice etc.). Când sunt mai avansate se însoțesc de imagini (tomografice sau prin rezonanță magnetică) de atrofie corticală și dilatare ventriculară. Traseele electroencefalografice sunt de cele mai multe ori modificate (unde lente, aspecte de crize epileptice etc.).

În funcție de ponderea distribuției leziunilor se descriu demențe **corticale** și **subcorticale**.

Demențele nu sunt boli propriu zise ci sindroame ce pot fi determinate de diferite afectări patologice ale encefalului. Din cele 10 cauze ale bolilor psihice pe care le-am enunțat la începutul acestui capitol, toate în afară de stress și de malformațiile congenitale pot determina sindroame demențiale.

Pe noi aici ne preocupă doar demențele de tip degenerativ care au o **determinare genetică**. Ele prezintă un interes teoretic deosebit căci genele patologice se manifestă mult, uneori foarte mult *mai târziu* în viață iar momentul activării lor este și el determinat genetic. De aceea demențele sunt considerate afecțiuni predominant geriatrice (Arseni, Bălăceanu Stolnici și Nica). Tot de aceea demențele se pot transmite ereditar căci boala se activează mult după ce bolnavul s-a maturizat sexual și a putut să procreeze.

Demențele non degenerative sunt mult mai rare și foarte multe din ele sunt reversibile căci e vorba de afecțiuni psihoorganice determinate de cauze epigenetice ce pot fi în general înlăturate. Printre aceste demențe nondegenerative se află și cele **vasculare** (arteriosclerotice sau arteritice) la care lezările vaselor poligonului lui Willis (boala Moyamoya), a arterelor mari ale encefalului, dar mai ales a vaselor mici duc prin infarcte multiple la dezorganizări ale emisferelor cerebrale (corticale și/sau subcorticale). Demențele arteriopatice ridică problema determinării genetice și a caracterului ereditar al bolilor vasculare care deși este importantă nu intră în tematica acestei lucrări.

Aceste demențe vasculare au o prevalență de 1,5-2,2%. Ele se situează pe locul doi ca frecvență printre demențe după boala lui Alzheimer. Reprezintă 20-40% din totalul demențelor.

A) Demențele degenerative de tip cortical sunt:

1. Boala lui Alzheimer;
2. Demența cu corpusculi Lewis;
3. Demența lobară frontotemporală;

B) Demențele degenerative subcorticale sunt:

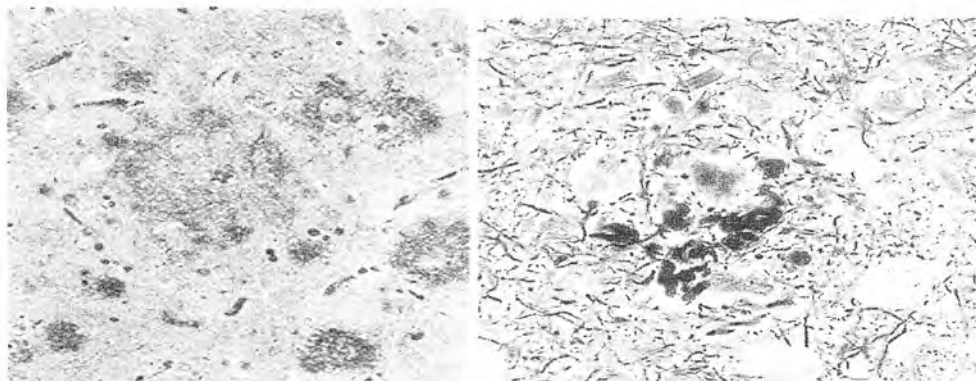
1. Boala lui Huntington;
2. Boala lui Steele-Richardson Olszewski;
3. Demențele din cursul unor boli degenerative neuronale:
 - a) Boala lui Parkinson;
 - b) Atrofiile cerebeloase;
 - c) Boala de neuron motor;
 - d) Boala Shy- Dräger.

Boala lui Alzheimer este cea mai frecventă formă de demență cu o prevalență de 2% sub 65 de ani care ajunge la 6% în jurul vârstei de 75 de ani ca să sară la 20% la cei de peste 85 de ani. Este o adevărată „plagă” pentru geriatrie. Reprezintă aproape 60-75% din totalul cazurilor de demență.

Tabloul ei clinic este cel al tuturor demențelor fără a avea ceva special. Este caracterizată prin leziunile microscopice ce stau la baza ei. Avem două tipuri de leziuni:

A) **Plăcile senile** sunt depozite extracelulare de amiloid de circa 50 μm ce conțin resturi neuronale degenerate, celule nevroglice și microgliale. Au fost descrise prima dată în 1892 de către Bloq și Marinescu și se găsesc la marii vârstnici normali în număr foarte mic. În 1906 Alois Alzheimer a stabilit legătura dintre prezența în *număr mare* a acestor plăci și boala care-i poartă numele.

Aceste plăci se datorează degradării unei proteine precursorare normale de amiloid (APP) care suferă o deformare și fragmentare ce duce la apariția unor proteine mici numite **beta amiloid** ($A\beta$ proteine) care sunt neurotoxice și produc depopularea neuronală.



Plăci senile

B) **Degenerarea neurofibrilară** este o degradare a neurotubulilor din neuroni a căror structură numai este asigurată de **proteina tau** care în boala lui Alzheimer este hiperfosforilată. Tubulii degradați se adună în mănunchiuri fibrilare („tangles”) caracteristice descrise prima dată de Alzheimer.



Degenerare neurofibrilară (tangles)

Cercetările de genetică moleculară au precizat:

A) Degradarea APP (proteinei precursoră a amiloidului) este în cazul formelor precoce de B. Alzheimer (b.A) rezultatul unei mutații la nivelul a trei gene gena **APP** de pe brațul cromozomului 21, gena **PSEN1** de pe brațul lung al cromozomului 14 (în cazurile de b.A autosomal dominantă sau FAD) și gena **PSEN2** de pe brațul lung a cromozomului 1 (ultimele două fiind implicate în sinteza presenilinei o proteină ce

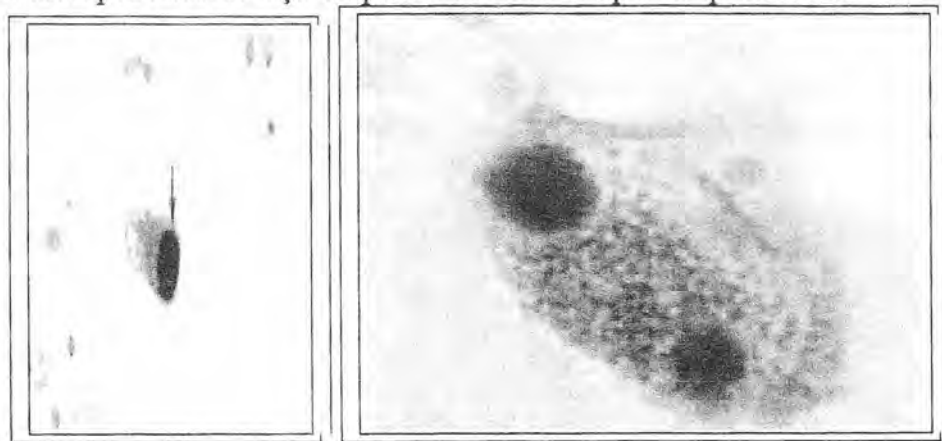
jouacă un rol în detrmnarea b.A). O altă genă implicată în apariția b.A este gena **APOE4** de pe brațul lung al cromozomului 19 care intervine în cazurile tardive prin intermediul unei apolipoproteine ce determină acumularea de beta amiloid în țesutul nervos și care este considerată de mulți drept gena cea mai importantă implicată în patogeneza b.A.

Situarea genei APP pe cromozomul 21 explica de ce majoritatea celor cu sindrom Down (care este o trisomie 21) fac după 40 de ani b.A.

B) Proteinele tau depinde de o genă **tau** de pe brațul lung al cromozomului 17. Mutațiile acestei gene duc la alterări ale proteinelor tau care sunt responsabile de mai multe boli degenerative ale sistemului nervos (tauopatii) printre care și boala Alzheimer.

Sunt cercetări care sunt în curs de a identifica și alte gene responsabile de b.A cum ar fi genele UBQLN1 și SORL1.

Majoritatea cazurilor de boală Alzheimer sunt spontane și rezultă dintr-o mutație în cursul meiozei de la unul din părinți. Numai o minoritate rezultă din transmitiunea ereditară a mutație responsabile care se face din nefericire autosomal dominant. Această transmitiune este posibilă - cum am mai spus - deoarece boala apare târziu așa că pacientul are timpul să procreeze.



Neuroni cu corpi Lewy

Demența cu corpi Lewy este a treia demență ca frecvență după boala Alzheimer și demențele vasculare ea reprezentând 10-15 % din totalul demențelor.

Clinic nu diferă de celelalte demențe de cât prin frecvența asociere cu manifestări parkinsoniene (complexul demență - boala Parkinson). A fost identificată de abia în 1996.

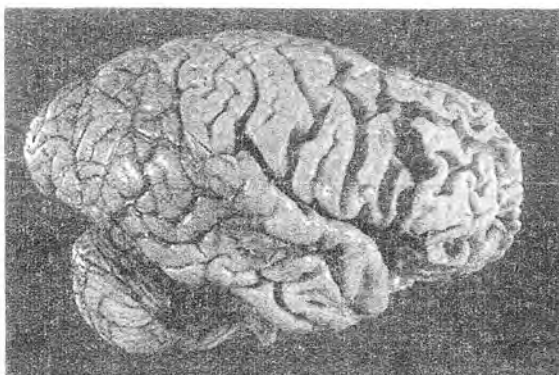
Caracteristică este prezența corpusculilor lui Lewy în neuronii corticali, corpii striați și trunchiul cerebral care au fost descriși prima oară de Fr. Lewy în b. Parkinson (1912). Sunt niște incluziuni sferice eosinofile intraneuronale - vizibile cu microscopul optic - formate din filamente de alfa-sinucleină.

În cursul acestei boli se produce o depopulare a neuronilor dopaminergici din locus niger, a celor colinergici din nucleul bazal a lui Meynert și uneori degenerări fibrilare în neuronii din hipocamp.

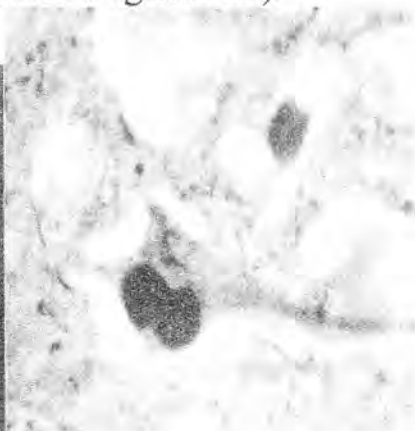
Demența cu corpi Lewy este rezultatul unor mutații la nivelul genei SNCA de pe brațul lung al cromozomului 4 (A53T,A30P) implicată în sinteza alfa synuclinei. Mutații ale acestei gene sunt responsabile și de formele ereditare de b. Parkinson.

Mutația apare sporadic dar odată apărută se transmite autosomal dominant.

Demența frontotemporală cunoscută și sub numele de boala lui Pick este determinată de o afectare degenerativă a lobului frontal și temporal la nivelul cărora se găsește o atrofie corticală cu depopulare de neuroni, cu prezența unor balonizări neuronale și a unor incluziuni (corpui lui Pick) formate din proteine tau colorabile cu argint (corpusculi argentofili).



Atrofie Pick(frontotemporală)



Corpi Pick

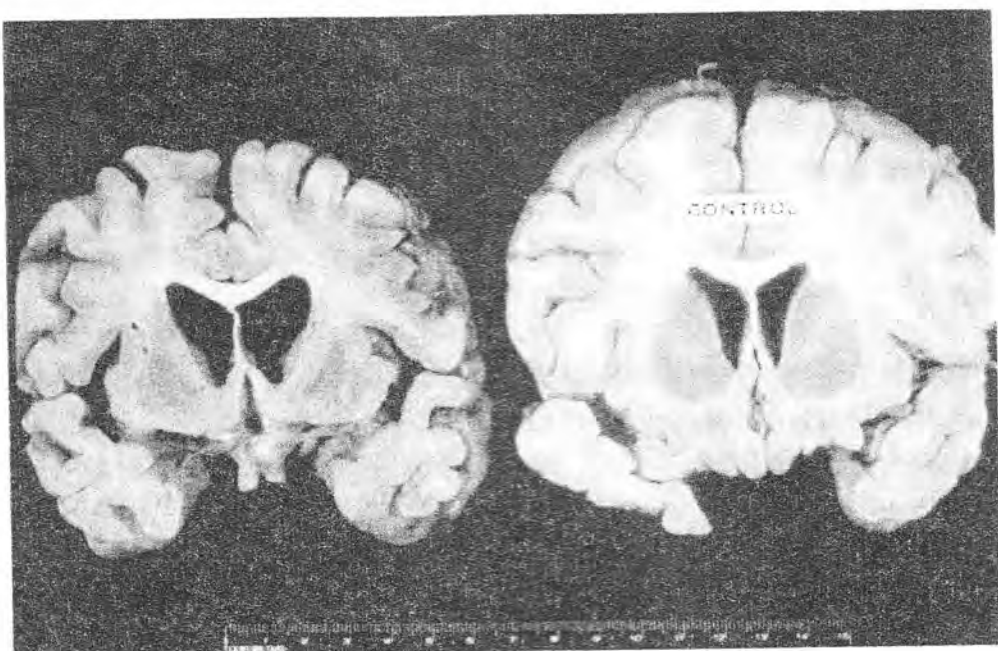
Se datorează unei mutații la nivelul genei MAPT („microtubule associated protei tau”) de pe brațul lung al cromozomului 17. După cum se vede este o tauopatie. Această mutație odată produsă se transmite autosomal dominant.

În anumite condiții această demență se asociază cu boala de neuron motor(scleroza laterală amiotrofică) și/sau b. Parkinson.

Tot printre tauopatiile genetice trebuie inclus și **sindromul Steel- Richardson-Olszewski** sau „paralizia progresivă supranucleară” ce apare foarte rar tot ca urmare a unei mutații a genei proteinei tau de pe cromozomul 17. Este o boala ce se manifestă printr-o demență progresivă, un sindrom neuromotor de tip parkinsonian sau/și pseudobulbar și o paralizie a mișcărilor conjugate ale globilor oculari.

Coreea Huntington (coreea cronică) este o forma gravă de demență care se însoțește de un sindrom motor extrapiramidal numit coree caracterizat prin mișcări rapide neregulate ilogice ale membrelor,numeroase grimase și un mers dansant.

Substratul genetic al bolii lui Huntington este cunoscut din 1993. Este vorba de o mutație a **genei IT15** de pe ramura mică a cromozomului 4. Această genă în loc să mai sintetizeze proteina denumită **huntingtină** prezintă în celulele sistemului nervos, secretă o proteină diferită mutantă mhuntingtina toxică pentru neuroni. Aceasta determină distrugerea neuronilor corticali dar mai ale celor de la nivelul nucleului caudat și a putamenului și într-o mică măsură a globului palid. Această mutație se produce sporadic dar odată prezentă se transmite autosomal dominant. De asemenea aceasta genă are o mare penetranță ceea ce o face atât de primejdioasă.



Boala Huntington
(atrofie a cortexului și striatului)

Control normal

Gena afectată cuprinde un codon CAG (Citozină - Adenină Guanidină) situat la capătul 5' al ADN-ului care se găsește în mod normal **repetat** de 7-35 de ori. Când repetările acestui codon (acestei triplete) sunt de peste 36 de ori apare boala. Cu cât repetările sunt mai numeroase (pot ajunge și la 100) boala apare mai devreme și este mai gravă.

Transmiterea este autosomală dominantă dar este mai complicată deoarece în cursul transferului genomului de la o generație la alta numărul repetărilor tripletei CAG se poate schimba (în plus sau în minus) cu consecințele respective asupra tabloului clinic. De asemenea aceasta genă este supusă uneori procesului de amprentare genetică care poate să o anuleze.

Acestea sunt principalele dezordini psihiatrice cu o baza organică bine precizată care au o determinare genetică stabilită.

16. Genetică și psihiatrie (II)

Dacă determinarea genetică și ereditabilitatea bolilor psihice organice a putut fi stabilită cu o anumită fiabilitate, lucrurile sunt mult mai dificile și mai puțin clare în cazul bolilor psihice non-organice. Acest aspect se datorează în primul rând imprecizunii etiopatogeniei acestor afecțiuni dar și a definirii lor. De asemenea aceste boli nu au un substrat morfologic macro sau microscopic care să faciliteze individualizarea lor. Există și o oarecare confuzie privind denumirile folosite și clasificarea lor nosologică (ce variază uneori în funcție de autori sau de școlile de psihiatrie). De aceea mulți se mulțumesc să folosească doar termeni funcționali (simptome, sindroame, tulburări etc.) iar în celebrul manual de statistică și diagnostic DSM se folosește cu prudență termenul de dezordini mentale în loc de cel de boli mentale. Toate acestea nu sunt făcute să faciliteze stabilirea dimensiunii genetice a bolilor psihice non-organice.

Un demers util pentru a desluși aspectele genetice ale bolilor psihice este folosirea conceptului de **endofenotip**. Un endofenotip este un parametru neurobiologic sau psihologic care contribuie semnificativ la realizarea unui aspect psihiatric, dar este mai simplu, mai puțin heterogen și mai ușor cuantificabil.

Pe de altă parte recunoașterea rolului biologic și vulnerabilitatea conferită de factorii genetici în determinismul bolilor mintale au fost relevate de dezvoltarea unor tehnici moleculare tot mai sensibile începând cu a doua jumătate a secolului XX (Gershon și colab. 1989, Weissman și colab. 1986, Merikangas și Swendsen 1996, Shih și colab. 2004, Tandon și McGuffin 2002, Tsuang și colab. 2003).

Risc ratio și eritabilitatea estimate în unele boli mentale

Boala	Risc ratio	Heritabilitate
Tulburări dispoziționale		
Psihoze bipolare	7 – 10	0,60 – 0,70
Depresia majoră	2 – 3	0,28 – 0,40
Tulburările anxioase		
Toate	4 – 10	0,30 – 0,40
Atacul de panică	3 – 8	0,50 – 0,60
Schizofrenia	8 – 10	0,80 – 0,84
Dependența de substanțe	4 – 8	0,30 – 0,50

Risc ratio (sau hazard/risc)
este probabilitatea apariției unui eveniment negativ

Gene de susceptibilitate implicate în determinismul bolilor psihice

Gena	Nume	Efecte
SERT	Serotonin transporter	Depresie, anxietate, alcoolism
COMT	Catechol-O-methyltransferase	Inteligență, BP, schizofrenie
DRD4	Dopamine receptor 4	ADHD
DAT	Dopamine transporter	Schizofrenie
BDNF	Brain derived neurotrophic factor	BP, performanțe cognitive
MAO	Monoamine oxidase	BP, performanțe cognitive
APOE	Cholesterol transport system	Alzheimer, performanțe cognitive

În primul rând vom lua în considerare domeniul **psihozelor** în cursul cărora se realizează dezordini profunde ale funcțiilor cognitive și afective cu alterări ale personalității. La

sfârșitul secolului XIX (1899) marele psihiatru german Emil Kraepelin (1856-1926) (a cărui faimă a fost mult timp eclipsată de notorietatea lui S. Freud), a definit în cadrul psihozelor două clase: schizofreniile (pe care le numea demență precoce) și psihozele afective și a precizat chiar că fiecare din ele se transmite ereditar în mod diferit. Această diviziune domină și psihiatria zilelor noastre.



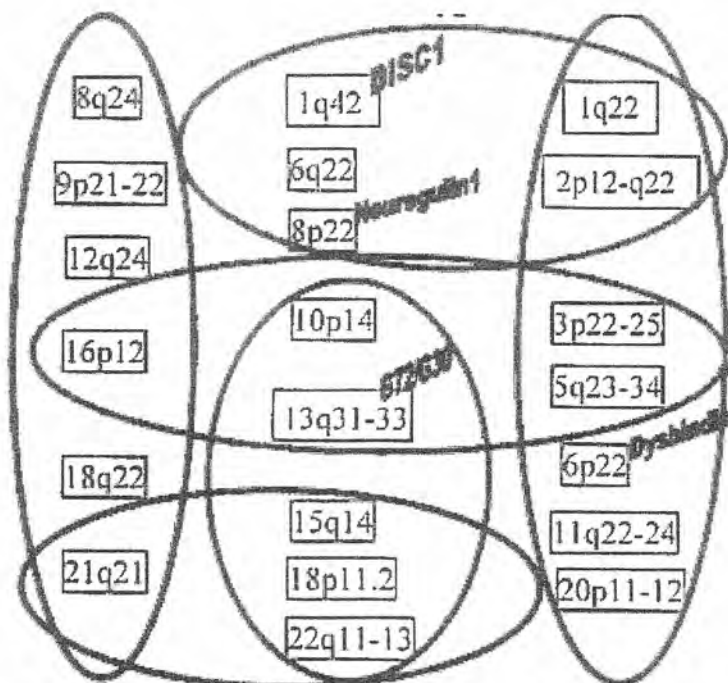
E. Kraepelin

Schizophrenia (sau mai corect schizofreniile) este una din cele mai grave afecțiuni psihiatrice. Denumirea ei a fost propusă în 1907 de marele psihiatru elvețian Eugen Bleuler, denumire ce provine din cuvintele grecești **σχίζειν** (schizein = a scinda) și **φρήν** (fren = suflet)

Tabloul clinic al schizofreniei este cunoscut de aproape toate culturile, primele descrieri fiind consemnate cu 1400 de ani î.e.n. Conceptul de schizofrenie a început să capete contur în secolul al XIX-lea, odată cu primele încercări de clasificare a bolilor psihice.

Este o boală ce se manifestă în general la tineri și adulți și care are o prevalență de 1%. Se acceptă o proporție relativ egală a tulburării la ambele sexe.

Psihoze bipolare ↔ gene comune ↔ Schizofrenia



Regiunile cromozomiale implicate în psihozele bipolare și schizofrenie

Incidența debutului în schizofrenie atinge un maximum la bărbați, între 15 și 24 de ani, iar la femei, vârful este între 24 și 34 de ani. Boala este gravă nu numai prin deteriorările psihice pe care le produce dar și prin mortalitatea ei. Mortalitatea (prin afecțiuni intercurrente) rămâne aproape de trei ori mai ridicată la schizofrenici în comparație cu restul populației, riscul cel mai mare fiind constatat la pacienții cu vârsta sub 40 de ani și cei aflați în primii ani de evoluție. Aproximativ 1/3 dintre pacienți recurg la cel puțin un act suicidal, iar 10% reușesc suicidul. Se pare că pacienții cu schizofrenie paranoidă și cei cu nivel educațional ridicat au un risc crescut de comportament suicidal, probabil datorită sentimentelor de nesiguranță, lipsa de speranță că realizarea faptului că dorințele, țelurile propuse nu se vor materializa niciodată.

Schizofrenia provoacă o deteriorare a funcțiilor psihice (în special o scindare în domeniul mecanismelor cognitive), cu evoluție cronică și cu o simptomatologie complexă ce realizează patru tipuri clinice clasice:

- Forma simplă,

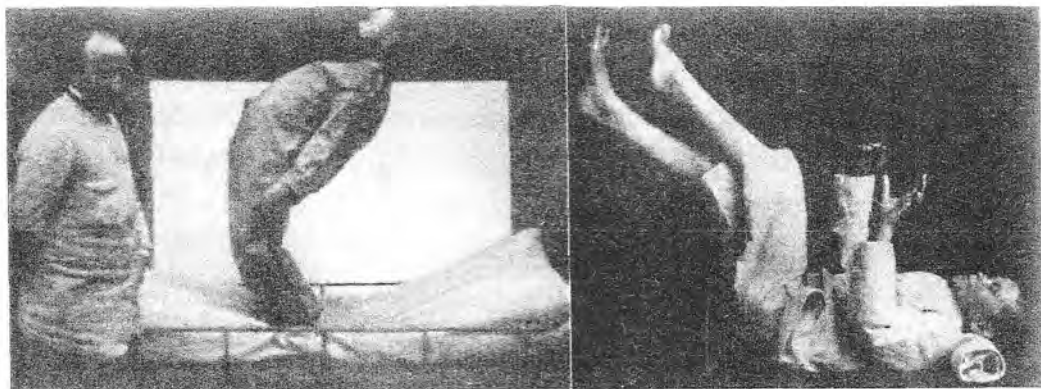
- Forma hebefrenică,
- Forma catatonică și
- Forma paranoidă.

Se pare că aceste forme nu au determinări genetice unitare, căci riscul de a se transmite ereditar este mai mare în formele hebefrenică și catatonică decât în celelalte două (L. Gavrilă).



E. Bleuler

Cu toate acestea așa cum au susținut Kraepelin și apoi Bleuler toate aparțin unei aceleiași boli doar cu o simptomatologie foarte variabilă care are totuși un nucleu de simptome comun pe care Kurt Schneider le-a numit simptome de prim rang.



Schizofrenia catatonică: 1) rigiditate catatonică; 2) flexibilitate ceroasă
 (adaptată după Hossein Fatemi S., Paula J. Clayton,
The Medical Basis of Psychiatry, 3th Ed.)

Schizofreniile se manifestă printr-o serie de **simptome negative** ca *diminuarea și dezorganizarea funcțiilor cognitive, tulburări de limbaj* (lipsă de fluentă, uneori de coerență, neologisme, barbarisme, etc.), *o aplatizare a afectivității, o diminuare a drive-urilor motivaționale și tulburări motorii* sub forma gesturi bizare sau patetice, stereotipii, agitație catatonică, stări cataleptice) care fac din bolnav un izolat, repliat pe el însuși, cu o „golire dinamică” și cu o gândire și un comportament bizare, ilogice și greu de înțeles uneori cu tendință la depresie (schizomelancolia).

La acestea se adaugă o serie de **simptome pozitive** (*producții delirante* - de persecuție, de urmărire, de influență etc. - *halucinații* - predominant auditive dar putând afecta oricare din sistemele receptorii, și impresia că *alții gândesc pentru el*, îi impun gândurile lor cu care-l parazitează - aspecte ce definesc sindromul Clairembault).

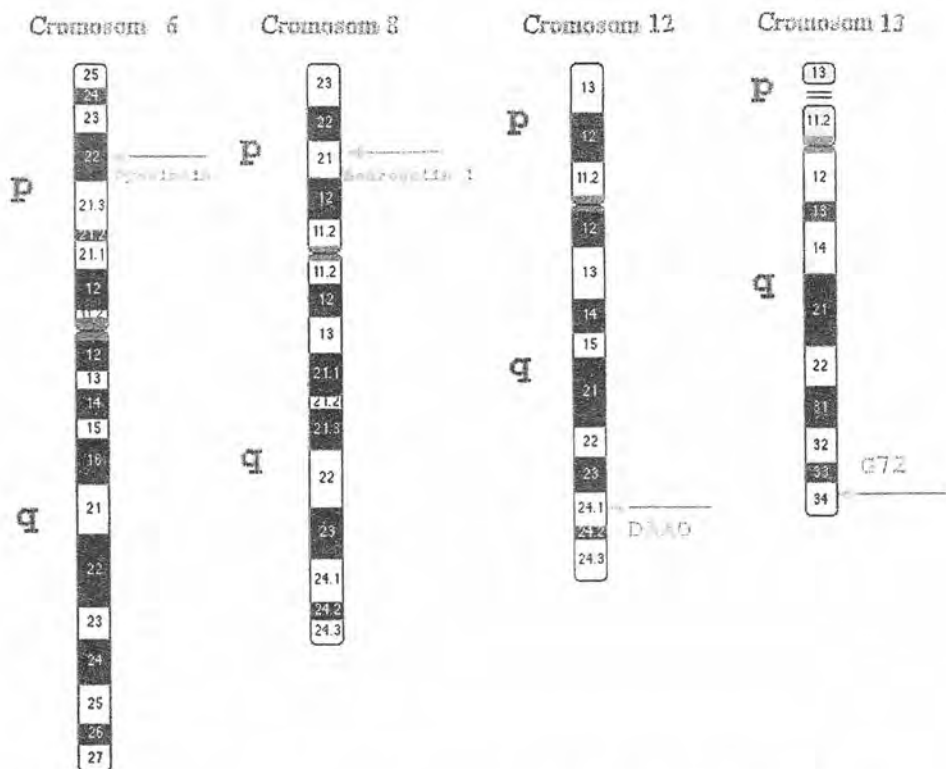
Deși boala este psihică s-au găsit unele aspecte imagistice. Ventruculi cerebrali sunt lărgiți, apar modificări morfologice la nivelul hipocampului, lobilor frontali și temporalicare sugerează o determinare neurobiologică. Se constată deseori o diminuare a grosimii scoarței cerebrale și o reducere a substanței albe a emisferelor. Unii au descris o diminuare a numărului spinilor de pe dendrite și chiar a densității neuropilului prin diminuarea dendritelor.

Studiile efectuate pe baza arborilor genealogici, ca și cele asupra gemenilor uni și bivitelini și a copiilor adoptați au arătat incontestabil **caracterul ereditar al schizofreniilor**. Riscul de recurență la rudele de gradul I este de 10-15%, iar la cele de gradul II este de 3%, la gemenii univitelini este de 48-60%, iar când ambii părinți au schizofrenie este de 45%. Din aceste cifre rezultă că determinarea schizofreniilor **nu este exclusiv genetică**, ci că intervin și o serie importantă de factori epigenetici din mediul ambiant, mai ales cel sociocultural și educațional.



Schizofrenie simplă

Studiile de genetică moleculară au arătat că schizofreniile au o determinare **poligenică** (implicarea interactivă a unor gene multiple). Fiecare dintre aceste gene au în parte un efect minor sau moderat, dar prin efectul aditiv, participă la exprimarea caracterului patologic, în toată intensitatea simptomatologică (Joober, 2002). Interacțiunea unui număr diferit de asemenea „gene minore”, determină diferențe fenotipice și evolutive, și generează un risc genetic compus pentru schizofrenie, la care se adaugă interacțiunea cu diverși factori negenetici de risc (stres acut, psihotraume, evenimente majore de viață etc.) (Zerbin-Rudin 1980, Gottesman 1994, Kendler și Diehl 1993, Sullivan și colab. 2003). După Tom Noble (2004), ar fi 153 de gene ceea ce complică patternul transmisiei ereditare care este de tip autosomal dominant, dar la care legile mendeliene sunt perturbate. De asemenea, s-a constatat fenomenul de anticipare (gravitatea manifestărilor clinice crește odată cu succesiunea generațiilor). Heterogenitatea etiologică se asociază cu o penetranță incompletă, cu un model de transmitere complex, cu incertitudini în identificarea numărului locilor genici implicați și în descifrarea interrelațiilor dintre aceștia.



Cele mai comune gene susceptibile implicate în schizofrenie

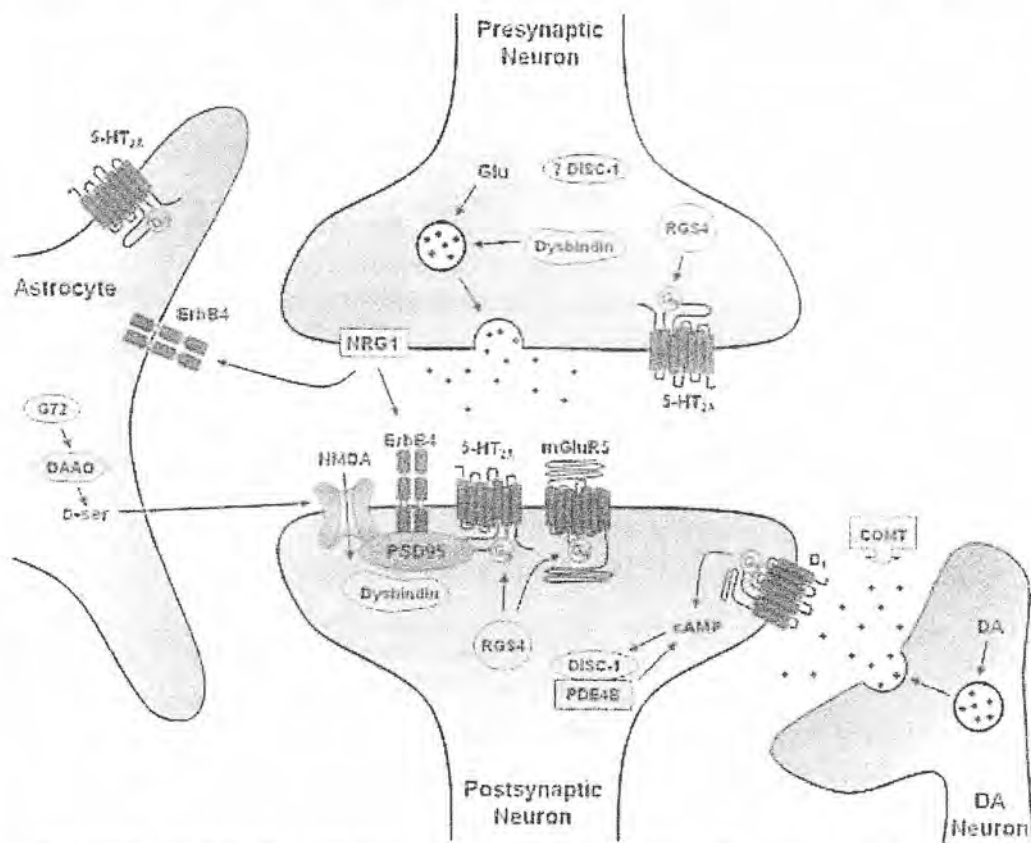
Cercetările lui Maziade și col. (1995-1997), citate într-un raport al Universității Princeton, au precizat că genele responsabile pentru schizofrenii se află pe cromozomii 6 (brațul scurt), 11 (brațul lung) și 22 (brațul lung). În ultimul caz, e vorba de gena **hSKCa3** care este interesantă căci conține ca și în cazul bolii lui Huntington tripleta CAG repetitivă care prin numărul repetărilor determină precocitate și gravitate bolii.

Amintim că Basset și col. au stabilit o relație între o deleție a brațului lung al cromozomului 22 (22qDS) și unele forme de schizofrenie. Sunt o serie de cercetători care atribuie un rol în determinarea schizofreniilor unor gene implicate în sinteza a neuregulinei, disbilinei, dopaminei, a receptorilor pentru dopamina, a catecol-orto-meta-transferazei, a receptorilor pentru asparați și glutamați.

Astfel sunt genele DISC1 (de pe brațul lung al crom. 1), RGS4 (idem), GRM3 (de pe brațul lung crom 7), G72 (de pe brațul lung crom 13)

DAAO (de pe brațul lung crom 12), DRD1 (de pe brațul lung crom 5) și DRD2 (de pe brațul lung crom 11).

Existența acestor gene vine în sprijinul teoriilor care atribuie schizofreniile unor disfuncții la nivelul sistemului **dopaminergic** (mai ales la nivelul căilor mesolimbice) și a celui **glutaminergic** (în special o diminuare a receptorilor NMDA).



Schemă ipotetică, privind implicarea genelor de susceptibilitate în schizofrenie: DISC-1 (disrupted in schizophrenia-1), Dysbindin, NRG1 (neuregulin-1), RGS4 (regulator of G protein signaling 4), COMT (catechol-*O*-methyltransferase), PDE4B (phosphodiesterase 4B), G72 și DAAO (D-amino acid oxidase). Alte abrevieri: Glu (glutamate), DA (dopamine), NMDA (*N*-methyl-*D*-aspartate glutamate receptor), 5-HT_{2A} (serotonin receptor 2A), mGluR5 (metabotropic glutamate receptor 5), D₁ (dopamine receptor 1), ErbB4 (ErbB-type tyrosine kinase receptor B4), cAMP (cyclic adenosine monophosphate), G_q/G_s (G proteins), PSD95 (postsynaptic density protein 95), D-ser (D-serine). Adaptată după Harrison and Weinberger and Roth.

Teoria dopaminică a schizofreniei explică și efectele benefice ale neurolepticelor fenotiazinice care se știe că acționează asupra sistemului dopaminergic.

Gene implicate în determinismul schizofreniei
(după Hossein Fatemi S., Paula J. Clayton, 2008)

Gena	Locus	Funcție
COMT	22q11	Metabolismul dopaminei; reglarea nivelurilor extracelulare de dopamină în cortexul prefrontal;
RGS4	1q23	Activator GTP-azic, cu modularea semnalului de transducție pe calea dopaminică, receptor muscarinic;
PPP3CC	8p21	Subunitatea gamma-catalitică a protein fosfatazei, calcineurina (implicată în plasticitatea sinaptică receptor de semnalizare D1);
AKT1	14q32	Implicată în dezvoltarea neuronală, plasticitatea sinaptică și receptor de semnalizare D2, NMDA și GABA;
GRM3	7q21	Receptor glutamat metabotropic;
CHRNA7	15q13	Receptor alfa-7-nicotinic;
BDNF	11p14	Roluri multiple în dezvoltarea SNC și în neurotransmisie.

Sunt autori (Stefansson) care au atribuit un rol important genei NRG1 (cromozom 8p) care se exprimă prin proteina neuregulină implicată în morfogeneza sistemului nervos.

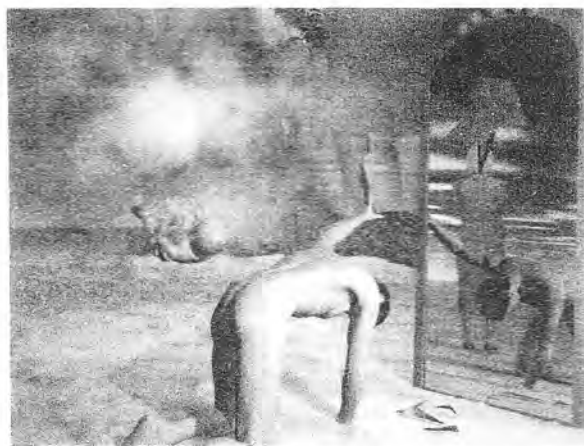
Din păcate, cu toate aceste achiziții științifice în descifrarea aspectelor molecular-metabolice ale spectrului schizofreniei, nu s-a putut cristaliza o concepție riguroasă despre bazele biologice ale acestia. Studiile gemelare și familiale converg indubitabil spre un model genetic multifactorial și spre heterogenitate genetică. Un studiu metaanalitic a lui Sullivan a arătat că datele disponibile până acum nu pot permite stabilirea unui inventar cert și complet al genelor implicate în schizofrenii. Este nevoie de un număr mult mai mare de cazuri pentru a se

putea ajunge la concluzii cu adevărat fiabile. Aceasta însă nu exclude caracterul ereditar al acestei boli teribile.

Cealaltă importantă dezordine psihotică este **psihoza maniaco-depresivă** sau **psihoza bipolară**, denumită uneori **psihoză afectivă**.



Depresie (V. van Gogh)



**Mecanismul psihic și emoțional
de declanșare a depresiei
(sursa: [www...](#))**

Este o afecțiune mentală ce se prezintă cu grade de intensitate variabile (uneori de o gravitate excepțională), evoluează de obicei discontinuu, sub forma de episoade, este sensibilă la unele tratamente și are o prevalență de 1%. Contribuția genetică la determinarea acestei tulburări este demonstrată prin anchete familiale și constatarea concordanței la gemenii monoziagoți și dizigoți. Astfel, la rudele de gradul I riscul ajunge la 10%, la gemenii dizigoți este de 25%, iar la cei monoziagoți fie că sunt crescuți împreună fie că sunt crescuți separat ajunge la 65-79% (Vogel și Motulsky). Două treimi din bolnavii cu psihoză bipolară au cel puțin o rudă ce suferă de această boală ceea ce arată limpede **caracterul ereditar** al bolii.

Se manifestă clinic sub 3 forme:

1. episoade depressive
2. episoade maniacale sau hipomaniacale și
3. episoade mixte.

Episoadele depresive se manifestă printr-o trăire afectivă penibilă, foarte greu de suportat ce merge de la o simplă *tristețe* la o *disperare* profundă (ce definește melancolia) însoțită de foarte multe ori de *anxietate*, de *insomnie* și de *idei de inutilitate* sau chiar de *autoacuzare* de tot felul de vini (reale sau imaginare). La acestea se adaugă o lentoare a proceselor ideative (*bradipsihie*), cu o lipsă de motivații sau *abulie* (chiar a celor bazale – foame, sete, sexualitate etc.), cu o senzație de *oboseală* mare și cu o motilitate mult încetinită (*bradikinezie*) ce poate ajunge în formele stuporoase până la imobilitate. În formele grave apar tulburări cognitive, *stări halucinatorii-delirante* și în special **idei de sinucidere** care fac din episoadele de mare depresie o afecțiune cu risc mortal mare.

Depresia este în esență un sindrom, care este încă insuficient caracterizat neurobiologic. Cu toate progresele înregistrate în domeniul genomicii, proteomicii și biologiei moleculare, datele obținute în analiza condițiilor depresive sunt încă inconcludente. Depresia majoră este o dereglare cu determinism multifactorial, cu o vulnerabilitate genetică ce se exprimă ca răspuns la un factor stresor, cu agregare familială, la care s-a constatat un risc de trei ori mai mare la rudele de gradul I, comparativ cu populația generală.



Hipomanie

Episoadele maniacale se manifestă printr-o trăire afectivă (de intensități diferite) de *bucurie*, *fericire* sau *mânie*, însoțită de o *agitație motorie*, *verbigeratie* aproape continuă, și de o *ideație rapidă* mergând până la *fuga de idei*. Uneori se ajunge la o stare de *euforie* expansivă zgomotoasă lipsită de orice reținere și pudoare, alteori la o stare de *mânie* cu agresivitate (câte odată primejdioasă pentru cei din jur). *Motivațiile sunt exacerbate* (abuzuri de droguri slabe sau tari, sexualitate debordantă, excese alimentare

etc.) și deseori *anxietatea* și *insomnia* sunt prezente. În formele grave apar *dezordini cognitive* cu *stări confuzionale* sau *deliruri* în special de grandoare.

Episoadele hipomaniacale prezintă elementele afective și psihomotorii episoadelor maniacale într-o formă atenuată, iar comportamentul are devieri minore așa că sunt de multe ori percepuți ca normali exaltați. Bolnavii se impun prin claritatea și rapiditatea gândirii lor, prin humorul lor (sau prin agresivitatea lor) și prin activitățile lor creatoare.

Episoadele mixte prezintă amestecuri variabile de semne depresive și hipomaniacale.

Evoluția bolii în funcție de natura episoadelor respective poate fi **monopolară** (maniacală, hipomaniacală sau depresivă) sau **bipolară** (în cursul căreia diferitele tipuri de episoade se succed alternativ sau capricios). Factorii comuni ai tuturor acestor forme este dominația tulburărilor afective și evoluția în episoade sau puseuri. Concepția potrivit căreia formele monopolare și cea bipolară ar fi afecțiuni diferite a fost abandonată pe considerații neurobiologice, clinice și genetice.

Tot așa diferența dintre formele endogene (fără cauze externe care să le fi determinat) și cele exogene (sau reactive) precipitate de o traumă psihică, susținută de mulți, trebuie eliminată mai ales pe baza unor argumente genetice.

O altă distincție nosologică care a fost abandonată este cea dintre așa numitele forme nonpsihotice și cele psihotice (cu tulburări grave de personalitate, trăiri halucinatorii – delirante și neintegrare în realitate. În acest caz sunt doar expresii fenotipice de intensitate diferită a unei aceleiași clase de dezordini.

Nu cunoaștem modificări morfologice convingătoare care să fie corelate cu psihoza maniaco-depresivă (PMD). Öngür și colab au arătat însă că la bolnavii cu PMD eredofamilială regiunea subgenuală a cortexului prefrontal este mai redusă și că această reducere s-ar datora unei scăderi - determinată genetic - cu 25- 50% a numărului de celule gliale.

Bazele biochimice ale PMD nu sunt bine cunoscute. Episoadele maniacale au fost corelate cu o creștere a activității noradrenergice în timp ce cele depresive cu o diminuare a acestei activități pricinuită de o creștere a activității MAO (monoaminoxidazei). În cursul stărilor depresive, mai ales a celor cu tendințe la suicid s-a găsit un deficit serotoninic și o scădere a unui metabolit al acesteia (5-HIAA – indoleamină) în lichidul cefalorachidian. Sunt autori care au incriminat și glutamații a căror activitate

(în care sunt implicați și ionii de litium) ar fi perturbată în PMD. Aceste aspecte chimice stau la baza medicației folosite, dar și a cercetărilor privind genetica PMD.

Caracterul ereditar al PMD este cunoscut de multă vreme căci se cunosc familii care prezintă numeroase cazuri în sânul lor. La noi în țară încă din 1989 Maria Grigoriu Serbănescu s-a ocupat de genetica PMD și a insistat asupra fenomenului de *anticipare*.

Studiile pe familii au arătat printre altele că prevalența este de 8% în cadrul unei familii în care există un caz de PMD față de 1% cât este în populația generală. Studiile familiale au oferit și principalele dovezi care au permis eliminarea distincției dintre formele endogene și cele exogene (McGuffin și Katz).

După Leonhard (1957), există un determinism genetic distinct între psihozele bipolare și cele unipolare. Astfel, pacienții cu psihoză bipolară prezintă mai multe rude cu același tip de psihoză, comparativ cu cei cu psihoză unipolară, însă s-a constatat totodată că, incidența depresiei unipolare este mai ridicată printre rudele pacienților cu psihoză bipolară, decât în populația generală. Alte constatări au fost legate de prezența comorbidităților, printre membrii familiilor pacienților, observându-se la aceștia și alte dereglări psihiatrice, cum ar fi: alcoolismul, psihoze acute, tulburări psiho-comportamentale. Multe cercetări confirmă însă distincția dintre formele uni și cel bipolare.

Studiile pe gemeni au demonstrat existența unei ereditabilități mergând de la 54% (Allen) la 100% (Bertelsen). După Mc Guffin ar exista o concordanță de 40% între gemenii monoziгоți față de 11-20% la cei dizigoți ceea ce ar însemna o ereditabilitate de 50%.

Cercetarea substratelor moleculare ce stau la baza eredității tulburărilor afective a fost o mare provocare pentru geneticieni, dar nu a condus la obținerea unor date unanim acceptate. Studiul pedigree-ului evidențiază frecvent o transmitere **autosomală dominantă** (deși sunt cercetări care indică și existența unei determinări genetice legate de cromozomul X). Determinarea

este poligenică (se pare că sunt implicate 19 gene) ceea ce creează unele confuzii. Printre cromozomii implicați au fost 2p, 3q, 4p, 6q, 8q, 12q, 16p, 17q, 21q și Xq (L Gavrilă).

Una din cele mai importante gene implicate în PMD este GRK3 (de pe cromozomul 22q), care ar fi responsabilă de 10% din cazurile de PMD (Barret și col). Este implicată în metabolismul dopaminei și în activitatea receptorilor adrenergici. Cele mai importante gene sunt BDNF și DAOA. De asemenea gena ce codează triptofan hidrolaza 2 (ce sintetizează serotonina). În urma unor studii de linkage, realizate de diverși cercetători din USA, Germania, Marea Britanie, s-a descoperit că gena d-amino acid oxidaza activator (DAOA) din regiunea 12q23, care inițial fusese descrisă în schizofrenie, s-a arătat că ar fi implicată în determinismul tulburărilor afective bipolare (Chen și colab., 2004; Schumacher și colab., 2004; Williams și colab., 2006). De asemenea, gena BDNF localizată în regiunea cromozomială 11p13, pare a fi implicată în bolile bipolare (Skibinska și colab., 2004; Hong și colab., 2003; Green și colab., 2006). Această genă joacă un rol important în dezvoltarea creierului, creșterea și supraviețuirea unor anumite tipuri de neuroni; este implicată în plasticitatea dependentă de activitate a creierului matur (Duman 1999).

Strâns legată de aspectele ereditare ale PMD este problema caracterului ereditar al **suicidului** căci se cunosc familii de sinucigași. Riscul de suicid este de două ori și jumătate mai mare la membrii unei familii în care a fost un sinucigaș.

Uneori și modul de sinucidere are caracter ereditar. S-a constatat însă că depresia și sinuciderea au determinări genetice diferite, dar care când se cumulează duc la o considerabilă creștere a riscului suicidal (Ping Qin).

Suicidul, sau tendința la suicid par să fie determinate de o scădere a nivelului de serotonină, iar aceasta s-ar datora unei mutații la nivelul genei **HTR2A** de pe brațul lung al cromozomului 13 ce este implicată în sinteza receptorilor 5-HT₂ pentru serotonină (Du, Bakisch și col.). Ca și genele TPH1 (a

triptofanhidroxilazei 1) și gena HTTLPR a transportorului de serotonină (B. Bondy, A. Buettner și P. Zill).

După cum se vede substratul neurobiologic și determinarea genetică a PMD sunt certe. Nu trebuie însă să uităm că factorii de mediu (ecosistemul dar mai ales mediul sociocultural) au un rol foarte mare.



Suicidul

În cadrul dezordinilor psihotice alături de schizofrenii și de PMD sunt cuprinse și **delirurile cronice**, care se găsesc sub două variante.

1. Paranoia
2. Parafrenia

Paranoia (de la *παρά* = para = alături și *νοῦς* = nous = înțelepciune) este o afecțiune extrem de rară care se manifestă printr-un *delir cronic, sistematizat, nehalucinatoriu*, ce se instalează insidios, de cauză internă, cu păstrarea ordinii, coerenței și clarității în gândire, voință și acțiune” (Kraepelin). În cursul ei, bolnavul **rămâne în real** pe care doar îl interpretează în sensul delirului său. Psihismul său se caracterizează prin suspiciune, orgoliu, agresivitate, rigiditate psihică și false judecăți (Genil Perrin citat după Romilă), iar delirurile pot fi grupate în funcție de tematica lor în deliruri de persecuție, de gelozie, megaloman, erotoman, somatic, mixt sau nespecificat

(DSMIV). Sunt bolnavi ce pot fi primejdioși și care perturbă societatea. Nu există date fiabile cu privire la caracterul ereditar sau la determinarea genetică a paranoiei deși sunt unele relatări privind frecvența mai mare a cazurilor de paranoia în cadrul familiilor în care se găsește un suferind cu aceasta boală decât în populația obișnuită.

Uneori paranoia apare la cei ce consumă cocaină sau amfetamine. Această apariție este condiționată genetic

Tot atât de imprecise sunt și datele cu privire la determinarea genetică și ereditabilitatea **pronoiei**. Aceasta este o afecțiune excepțional de rară care se manifestă ca imaginea în oglindă a paranoiei. Bolnavul are impresia că există o conspirație locală sau universală care să-l ajute și să-l promoveze.



Paranoia (sursa: www...)

Parafrenia (de la *παρα* = para = alături și *φρήν* = fren = suflet) este o afecțiune ce apare mai ales la vârstele mai înaintate, și care se manifestă printr-un delir cronic, mai mult sau mai puțin sistematizat, cu *halucinații* și cu o *incoerență* în gândire (care este paralogică și cu fenomene de automatism mental) și un comportament mai mult sau mai puțin bizar.



Parafrenicul nu trăiește în real ci în lumea imaginară a construcțiilor sale delirante, o lume fantastică, mirifică sau de „science fiction”, suprarrealistă, aproape estetică. Boala are un aspect poetic (Romilă) și bolnavii sunt pitorești, non-violenți.

Parafrenia se întâlnește după Kraepelin sub patru forme:

- sistematică,
- expansivă,
- confabulatorie și
- fantastică destul de greu de diferențiat.

Parafrenia – „labirintul sintetic” al lumii interioare. (sursa: www...)

Este o boală a cărei poziție în clasificarea psihozelor este încă nebuloasă. Unii o consideră a fi doar o formă tardivă de schizofrenie, alții o consideră mai apropiată de PMD (Catle și Muray) iar alții o privesc drept o boală distinctă. În aceste condiții este greu de stabilit determinarea ei genetică. Sunt unii care îi atribuie aceleași gene ca cele responsabile de schizofrenii, alții au subliniat rolul genei tau ca în boala lui Alzheimer, iar alții au crezut că este implicat complexul major de histocompatibilitate (HLA în special serotipul HLA B37) de pe cromozomul 6 (pe care ocupă 6 locuri pe ambele brațe).

După cum se vede aspectele ereditare și genetice ale delirurilor cronice sunt încă neclarificate

Extrem de interesante pentru psihiatrii, psihologi și geneticieni sunt **tulburările (dezordinele) de personalitate**. Aceste au mai fost denumite *tulburări de caracter*.

E vorba de deteriorări emoționale și comportamentale care imprimă un caracter anormal bolnavilor, fără să existe tulburări cognitive care să permită considerarea lor drept alienați mintal. De aceea, acești bolnavi mentali nu se găsesc în spitale. Cu toate

acestea au o viață în general chinuită și creează grade diferite de disconfort în jur (în familie, și în general în societate). E vorba de acei psihopați pe care Pritchard la începutul secolului XIX îi numea „moral insanity”. Se caracterizează prin comportamente (în general impulsive), ce se depărtează semnificativ de normele socioculturale, comportamente cristalizate ce nu se schimbă și apar inflexibile în diferitele situații prin care trece bolnavul. Este un domeniu relativ confuz în care Kurt Schneider (1923) a încercat să facă ordine. Nu se prezintă unitar ci sub forme multiple care au fost inventariate de psihiatrii în decursul timpului.

Determinarea heritabilității diferitelor tulburări de personalitate s-a putut calcula în funcție de concordanța pentru unele elemente ale patologiei personalității la gemenii identici și fraternali așa cum se poate observa și în tabelul de mai jos.

Heritabilitatea și concordanța la gemeni a diferitelor tulburări din patologia personalității (adaptat după Ion Dăbală)

Heritabilitate	Manifestări prezente în tulburările de personalitate	Concordanța la gemeni	
		Monozeoți	Dizeoți
64%	Narcisism (nevoia de aprobare, căutare de atenție)	64%	12%
59%	Probleme de identitate (pesimism, autodispreț)	60%	26%
57%	Evitare socială (abilitate socială slabă)	57%	26%
56%	Duritate (sadism, lipsa empatiei)	63%	29%
55%	Pasivitate (lipsa de organizare)	58%	27%
50%	Impulsivitate (necugetare)	59%	33%
49%	Instabilitate emoțională (iritabilitate)	48%	13%
48%	Suspiciune (neîncredere)	49%	25%
47%	Emoții restrânse (nesocial, închis)	51%	25%
45%	Respingere (rigiditate, dominare)	49%	22%
38%	Probleme intime (inhibare, diminuarea libidoului)	40%	0

După cum se poate observa din datele prezentate în tabelul de mai sus, aproximativ două treimi din trăsăturile patologice ale personalității au o ereditabilitate estimată între 40% și 60%. Aceste date sunt concordante cu estimări ale ereditabilității trăsăturilor normale ale personalității. Acest lucru este interesant pentru că arată că tulburările de personalitate sunt doar extreme ale gamei normale de variație într-o trăsătură de personalitate. Cea mai mare eritabilitate se observă în cazul *narcisismului* (64%) - nevoia de adulare constantă și aprobare, care de multe ori motivează comportamentul căutării de atenție și o manieră grandioasă cât și printr-o activitate imaginativă privind succese nelimitate, putere și strălucire intelectuală. Cei mai mulți din acest tip, pot fi clasificați având tulburări a personalității de tip histrionic (истерic) și alții, par să se încadreze în grupul personalităților antisociale.

Poate, în mod surprinzător, *problemele de identitate* – ce includ: sentimentul de nulitate / deșertăciune, autodispreț și pesimism - au fost calculate ca fiind 60% ereditare. Tulburarea personalității de tip evitant, caracterizată prin evitare socială, (personalitate evitantă-anxioasă), se pare că prezintă o heritabilitate de 57%, relevând astfel, o contribuție semnificativă a mediului în determinismul său.

Se apreciază că, în general, mediul este responsabil pentru explicarea a aproximativ 56% din toate patologiile personalității la gemenii monoziagoți. Acest procent justifică în parte dificultatea întâmpinată la tratarea acestor maladii doar prin consultații sau psihanalize. Pe de altă parte, mediul a fost găsit să explice toate problemele de comportament la gemeni incluzând comportamentul juvenil, anti-social, violența interpersonală, comportamentul vicios și eșecul adoptării normelor sociale, jucând un rol major în crearea insecurității, problemelor intime, supunerii, constrângerii și a comportamentului autovătămător.

Unele dezordini se caracterizează prin elemente clinice ce aparțin marilor psihoze, dar care se află într-o formă atenuată și cum am mai spus fără alterări cognitive majore cum sunt:

1. Tipul *ciclotimic* (în care regăsim pattern-ul PMD);

2. Tipul *hipomaniacal* sau hipertimic;
3. Tipul *distimic* sau depresiv;
4. Tipul *schizoid*;
5. Tipul *schizotipal*;
6. Tipul *paranoid*;

Determinarea genetică în ceste cazuri este aceeași cu cea din psihozele respective. De asemenea în cadrul arborilor genealogici ai acestor cazuri se întâlnesc deseori cazuri cu psihoze de același tip.



Personalitate paranoidă



Personalitate narcisistă

(sursa: [www...](#))

7. Tipul *epileptic* sau epileptoid se manifestă printr-o impulsivitate accentuată uneori agresivă uneori cu un potențial infracțional mergând chiar până la crimă. Există uneori o înclinație spre religiozitate sau misticism. Caracteristicile sale ereditare și genetice sunt puțin cunoscute.

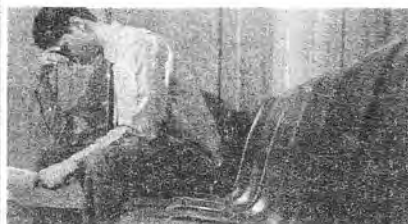
8. Tipul *borderline* (numit astfel de Adolph Stern în 1938 care îl considera situat la limita dintre psihoze și nevroze) sau tipul instabil este destul de răspândit. Are o prevalență de 2% și afectează sexul feminin de trei ori mai mult decât pe cel masculin. E vorba de o instabilitate permanentă afectivă și comportamentală, cu o alterare persistentă a relațiilor cu celelalte persoane pe care când le idealizează când le satanizează. De

multe ori îi lipsește simțul eului („sens of self”) și are impresie unui gol motivațional. Trăiește perioade de disociere a personalității sau de depresie în cursul cărora se poate sinucide. Schimbă locurile de muncă, partenerii de viață localitățile, ajunge prin spitale sau penitenciare.

Cei cu sindrom „borderline” au deficiențe în sistemele acetilcolinergice, GABA-ergice, noradrenergice și cel al glutamăților, dar mai ales al celui serotoninergic. Determinarea genetică este puțin evidentă. Aproape toți autorii sunt de acord că e vorba de o tulburare determinată de factori epigenetici socioculturali și mai ales de traume în cursul copilăriei. Cu toate acestea unele studii pe gemeni au arătat că există și un mecanism ereditar (Torgersen).



Tulburare de identitate



Personalitate schizotipală
(sursa: [www...](#))



Personalitate border-line

Mai există tulburări de personalitate care se apropie mai mult de nevroze decât de psihoze ca:

9. Tipul *astenic*;
10. Tipul *pasiv-agresiv*;
11. Tipul *obsesiv-compulsiv*;
12. Tipul *exploziv*;
13. Tipul *isteric* sau *istrionic*.



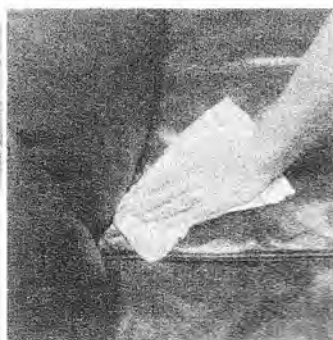
Personalitate evitantă
(sursa: [www...](#))

În toate acestea nu s-a putut determina caracterul ereditar și nici baza genetică. Este vorba de existența unei susceptibilități (fragilități) moștenite sau sporadice peste care se suprapun

determinări sociocultare, educative, sau trăirea unor evenimente stressante.



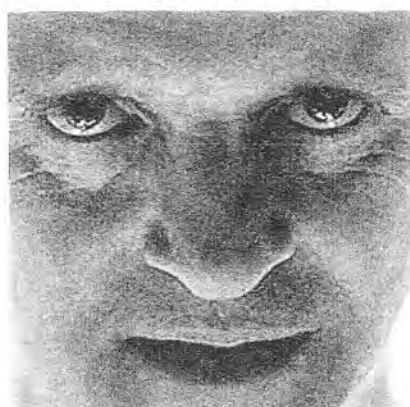
Personalitate obsesiv-compulsivă



Personalitate pasiv-agresiv

(sursa: www...)

14. Tipul *sociopat* sau *antisocial* este unul din cele mai importante prin prevalența sa și prin impactul profund negativ pe care-l are asupra societății datorită agresivității sale și potențialului său infracțional. Acum un secol, când se aprecia că acest comportament provine de la o boală mintală, asemenea indivizi au fost numiți *psihopați*. Mai târziu au fost numiți *sociopați*, odată cu afirmarea sociologiei ca știință și cu prezumția că acest comportament este cauzat de condițiile sociale. Astăzi este recunoscut faptul că unele *comportamente antisociale*, deși nu toate, sunt datorate unor tulburări psihice care au fost numite *tulburări de personalitate antisocială*. Prevalența lor este de 3% pentru bărbați și de 1% pentru femei. Determinarea genetică a acestor tulburări de personalitate a început să fie susținută încă de Lombroso.



Personalitate antisocială

Cercetări recente arată că prevalența lor crește la rudele de gradul I la 16-31% din bărbați și la 2-16 % din femei. Transmiterea ereditară a fost confirmată de Larson și col. în 2007. Genele implicate nu sunt încă stabilite. O serie de cercetări au arătat o scădere a serotoninei în lichidul cefalorachidian în cazurile de sociopatie ceea ce indică o participare a genelor implicate în gestionarea sistemului serotoninergic. Una din aceste gene este gena COMT de pe brațul lung al cromozomului 22 (Caspi 2008).

Este o genă implicată printre alții în schizofrenie și în unele sindroame de dependență.

Nu trebuie neglijată și prezența alcoolismului la părinții sociopaților.

După cum se vede în cazul dezordinilor de personalitate există o determinare genetică și o transmisie ereditară, dar ea este completată de factorii epigenetici, mai ales de evenimentele din mediul familial în timpul copilăriei și adolescenței.

17. Genetică și psihiatrie (III)

În afară de afecțiunile organice și de psihozele a căror determinare genetică și ereditabilitate le-am prezentat în capitolele precedente, în psihiatrie se mai întâlnesc afecțiuni mai puțin deteriorante.

E vorba de dezordini predominant subiective care nu deteriorează funcțiile cognitive și care nu au substrat organic cunoscut. Simptomele lor se manifestă ca o suferință interioară intrapsihică de durată (nu tranzitorie) care antrenează de obicei tulburări comportamentale și care se însoțește de alterări ale funcțiilor vegetative (în special cardio vasculare). Ele nu au profunzimea și rezistența tulburărilor de personalitate.

Au fost identificate la sfârșitul secolului XVIII când Hannah Johnson (1769) și William Cullen (1776) au descris niște tulburări psihice funcționale care mai târziu au fost denumite **nevroze**. Bolile respective și termenul au fost preluate în special de psihanaliști care le-au studiat, descris minuțios și exploatat. Psihiatria clasică modernă are rezerve față de ele și le numește **dezordini nevrotice**.

Termenul este colectiv. Sub el se situează o serie de tulburări psihice minore care se prezintă cu un mare polimorfism. Ele chinuiesc bolnavul și adesea anturajul, iar prin aspectul lor adesea dramatic (uneori melodramatic) sunt afecțiuni prezente în producțiile literare.

Elementele clinice dominante sunt **depresia** (prin scădere de noradrenalină și serotonină) și mai ales **anxietatea** (prin creștere de noradrenalină), care poate fi ușoară, gravă mergând până la *angoasă* (cu o participare vegetativă foarte intensă) sau la *crizele de panică*. Alteori, **elementele comportamentale** sunt dominante ca în cazul stărilor de *irascibilitate* (uneori agresivă) a *instabilităților emoționale* sau a demonstrațiilor *histrionice* sau *histerice*. În alte cazuri scena clinică este

stăpânită de o **rumegare** internă a gândurilor cu o mare dificultate de a lua o decizie. La aceasta se adaugă de obicei parazitarea conștiinței cu **obsesii** persistente sau **fobii** chinuitoare și realizarea unor **acțiuni compulsive** irezistibile (de la simpla tendință de numărare a obiectelor sau spălarea excesivă a mâinilor până la adevărate ritualuri extrem de sofisticate). În cazuri frecvente se impun **tulburări vegetative** (*cenestopatii* multiple, disfuncții respiratorii, gastrice sau intestinale, modificări de puls sau tensiune arterială etc.) care maschează uneori tulburarea psihică (ex. *depresiile mascate*) sau se **somatizează** generând diferite boli (colon iritabil, ulcer gastroduodenal, hipertensiune arterială etc.). Aceste simptome sau sindroame se pot prezenta izolat sau în diferite combinații realizând diferitele forme clinice menționate în tratatele clasice. Ele variază în funcție de autori și numai sunt admise de școlile moderne și de DSM IV ca entități clinice.

Una din cele mai constante manifestări ale nevrozelor este incontestabil **anxietatea**. Aceasta poate fi reactivă ca răspuns la o trauma psihică sau la un stressor oarecare sau poate fi anticipativă (teamă de ceea ce s-ar putea ivi). Ereditabilitatea ei este de 48% (Hetema și col.) fără să respecte legile lui Mendel.

Știm că genele se exprimă prin proteine nu prin simptome de aceea este greu de analizat substratul genetic al anxietăților. E vorba fie de determinarea unui risc pentru apariția lor sau de determinarea unei tendințe(propensiuni)care apoi este modelată de factorii de mediu (Wiley).

În determinarea genetică a anxietății cea mai implicată genă este COMT (cromozom 22q) care intervine grație unui polimorfism (Val 158 Met) ce duce la exprimarea unei enzime de 3-4 ori mai puțin activă. Aceasta determină la rândul ei o activitate dopaminergică crescută printre altele în regiunea prefrontală activitate responsabilă de apariția anxietății.

Amintim că COMT este o enzimă ce distruge prin metilare catecolaminele în fanta sinaptică.

Cauzele dezordinilor nevrotice așa cum rezultă din studiul istoriei naturale a fiecărui caz în parte sunt **epigenetice** provenite din mediul ambiant ca traumatismele fizice (nevroza posttraumatică), unele boli somatice, stres-urile (eustress-urile, dar mai ales distress-urile), trăirile emoționale mai intense, agresiunile din mediul social și familial etc. mai ales în cursul copilăriei și adolescenței. Această determinare stă la baza interpretărilor psihanalitice și a multor tehnici psihoterapeutice.

Unele stări nevrotiforme pot avea o determinare endocrină (hipertiroidism, hiperfoliculinism, hiper- sau hiposuprarenalism, sarcină etc.).



Lecție despre nevroze a Prof. J. M. Charcot la Sapetrière

Aspectele ereditare ale nevrozelor au fost mult studiate. În general nu este vorba de o moștenire a nevrozei ci a **predispoziției** de a face o nevroză. Studiul familiilor, mai ales a gemenilor uni și bivitelini, și a copiilor adoptați, au arătat o frecvență mai mare a nevrozelor mai ales a celor anxioase în familiile de nevrotici și o concordanță semnificativă în cazul gemenilor univitelini (Torgersen).. Caracterul ereditar al predispoziției la nevroze s-a dovedit a exista atât pentru nevrozele cu debut infantil cât și pentru cele cu debut la vârsta adultă (Muhs A și Schepank H). Studiile folosind grupele sanguine au confirmat caracterul ereditar al predispoziției la nevroze (Rinieris și col.). Acest caracter ereditar ar fi mai accentuat la sexul feminin (M. L. Rutter 1972).

Sunt autori care au arătat că în afară de nevrozele produse printr-o mutație sunt stări nevrotice care sunt determinate de

factori din mediu ce modifică genomul neuronal prin mecanismul molecular pe care l-am arătat în cazul învățării (Kandel) și care activează o genă patologică latentă ce asigură predispoziția ereditară.

Panica este o afecțiune ereditară care se transmite autosomal dominant, dar care este diferită de anxietate (David L. și col.), având o prevalență de 4,5%.



Atacul de panică (sursa: [www...](#))

Dintre tulburările nevrotice, panica se consideră a avea cel mai ridicat risc de recurență printre rudele celui suferind comparativ cu populația generală (Gorwood și colab., 1999). De asemenea, panica cu debut infantil, panica asociată cu anxietatea de separare în copilărie și panica asociată unor simptome respiratorii, au fost mai frecvent observate la mai mulți membrii din familiile celor bolnavi, comparativ cu alte tipuri de panică (Goldstein și colab., 1997). Cu toată incongruența rezultatelor diferitelor studii (familiale sau pe gemeni), tulburările de panică se consideră că prezintă cea mai ridicată ereditabilitate dintre tulburările anxioase, respectiv de 44% (Kendler și colab., 2001). Deși până în prezent au fost realizate puține studii familiale și pe gemeni pentru evaluarea predispoziției genetice la toate subtipurile de anxietate, s-a ajuns la concluzia că și în privința fobiilor (mai ales pentru fobiile specifice sau agorafobia) se poate vorbi de o agregare familială (Noyes și colab., 1987; Fyer și colab., Merikangas și Angst, 1995).

Agregarea familială se referă la faptul că un anumit caracter (defect, simptom, boală etc.) se întâlnește mai frecvente în cadrul eneimfamiliei (printre rudele apropiate) de cât în cadrul populației generale.

Riscul relativ de recurență pentru **tulburările fobice** este în medie de 3, 1, cu o mare agregare familială în cazul fobiei sociale (Kendler și colab., 1992) și o ereditabilitate de 0,35%; în timp ce, în cazul tulburării anxioase generalizate, a fost calculată o ereditabilitate de 0,32 printre perechile de gemeni de gen feminin (Kendler și colab., 1992). Studiile familiale realizate pentru evaluarea riscului de recurență a tulburărilor obsesiv-compulsive, au arătat de asemenea un risc crescut comparativ cu populația generală, cu un debut mai precoce pentru tulburarea obsesivă față de cele compulsive (Nestadt și colab., 2000, Grabe și colab., 2006). Cu toate acestea, studiile pe gemeni au stabilit o ereditabilitate scăzută (Bellodi și colab., 1992).

Din punctul de vedere al geneticii moleculare marea majoritate a autorilor sunt de acord că nevrozele sau predispoziția la nevroze nu depind de o singură genă ci de un ansamblu de gene (după unii 15) care complică așa cum am văzut și în cazul psihozelor modul de transmisie ereditară.

Cu toate acestea se pare că există dezordini nevrotice determinate de o singură genă, ceea ce a făcut pe unii să susțină existența unei gene a nevrozelor, idee speculată mai ales de presa de senzațional.

Una din aceste gene este implicată în funcționarea sistemului serotoninergic. Este vorba de gena TPH1 și TPH2 (triptofanhidroxilază) (cromozom 11 și 12, care ar avea un rol în formele compulsive și depresive (a fost corelată și cu suicidul). Altă genă implicată (mai ales în formele compulsive) ar fi gena DRD4 (gena receptorului dopaminergic D4) de pe cromozomul 11. Pe brațul lung al cromozomului 17 se află gena SERT (a transportorului de serotonină), ce are o regiune care funcționează drept promotor. Acesta are două variante: una lungă (în care o anumită secvență de baze este repetată de 16 ori) și una scurtă (în care aceeași secvență este repetată numai de 14 ori). Varianta scurtă generează, când apare, o dezordine nevrotică depresivă dar mai ales anxioasă în 70% din cazuri (Lech și col.). Această determinare genetică se pare că este responsabilă de 2-3% din nevroze.

Din cele de mai sus rezultă că în apariția nevrozelor în ciuda caracterului lor psihogenetic (epigenetic), mecanismele genetice cromozomiale au și ele un rol au un rol în special pentru a crea o anumită **predispoziție**.

În zilele noastre una din cele mai grave cauze ce duce la deteriorări psihice uneori de o excepțională gravitate și chiar la moarte este **consumul și dependența de droguri recreative**.

Drogurile sunt substanțe chimice lichide, solide sau gazoase care absorbite în organism (pe cale orală, anală, vaginală, prin inhalatii, prizare nazală, injecții subcutanate, intramusculare, intravenoase, intraperitoneale; în lichidul cefalorachidian sau intraosos) produc modificări funcționale, eventual morfologice benefice sau malefice **Drogurile psihotrope** sunt substanțe chimice care absorbite în organism acționează terapeutic asupra sistemului nervos central și produc modificări de percepție, a stărilor afective, a funcțiilor cognitive, a conștienței, personalității și/sau comportamentului. Ele sunt folosite ca medicamente, ca mijloace de studiu în științele creierului, ca enteogene (cu scopuri spirituale, mistice și în ritualuri) și ca substanțe ludice. Drogurile psihotrope sau psihoactive folosite în scop ludic (distracție, plăcere etc.) sunt **drogurile recreative**.

Drogurile recreative sunt **extrem de nocive** deoarece pe de o parte devin indispensabile prin fenomenul de dependență (addiction) cu consecințele sale comportamentale dezastruoase, iar pe de altă parte determina alterări grave ale psihismului și ale funcțiilor somatice (hepatice, cardiovasculare, renale, pulmonare etc.) mergând de cele mai multe ori până la moarte. Ele creează o clasă de dezordini psihice prin acțiunea lor țintită asupra unor circuite neuronale operaționale și de stocare (memorare) și prin impactul lor selectiv asupra unor molecule din encefal (în special receptorii și transportorii din sinapsele neuronale). Din cauza pericolității lor consumul drogurilor recreative este interzis prin legi drastice cu excepția consumului drogurilor zise ușoare (cafeaua, ceaiul, tutunul și alcoolul).

Dependența de droguri trebuie considerată o boală ce se manifestă printr-un **sindrom de dependență (adicția)** definit de 10 criterii descrise de Griffiths Edwards (reduse la 7 de DSM IV) și determinat de un mecanism neurobiologic astăzi identificat. De aceea considerăm că interpretarea dependenței ca o dezordine morală ce trebuie sancționată de justiție este nejustificată. Dependentul este o victimă a traficantului (singurul ce trebuie sancționat) și trebuie ajutat și tratat ca orice bolnav. Sindromul de dependență este comun pentru toate drogurile de recreație dar are

în funcție de substanța folosită și de anumite particularități genetice grade diferite de gravitate.

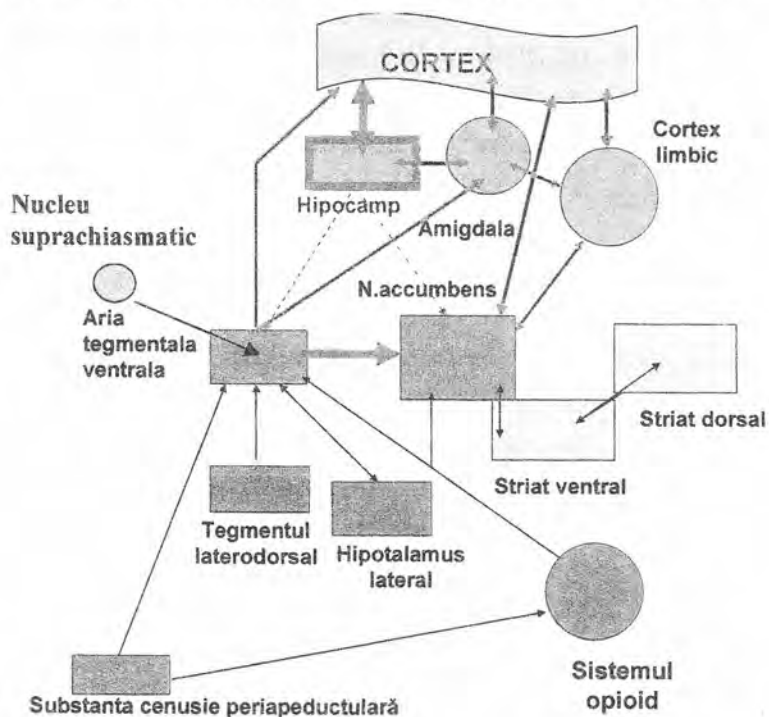
Menționăm că sindromul de dependență apare sub anumite forme și în alte cazuri (dependența de jocuri de noroc, dependența de calculator etc.).

De asemenea sindromul de dependență nu trebuie confundat cu **sindromul de intoxicație** care se datorează impactului substanței respective asupra organismului (mai ales în cazul folosirii supradozelor) și nici cu **sindromul de sevraj** care se datorează întreruperii consumului drogurilor după o folosire cronică. Ambele variază în funcție de drog și de fragilitatea genetică a fiecărui drogat în parte.

Similar altor multor boli psihiatrice, abuzul de droguri tinde să fie prezent la mai mulți membrii ai aceleiași familii. Acest aspect sugerează că factorii genetici joacă un rol important în adicție. Studiile pe gemeni și adopții au demonstrat că abuzul de substanțe are un determinism multifactorial. Factorii genetici par a avea o contribuție de 30% până la 70% (după diverși autori) la determinarea variației manifestărilor clinico-comportamentale datorate adicției. De exemplu, descendenții marilor fumători se pare că prezintă un risc mult mai mare de a deveni dependenți de nicotină comparativ cu populația generală.

Istoricul familial pozitiv de tulburări datorate abuzului de substanța reprezintă un factor de risc consistent pentru recurența (apariția acestuia), printre rudele de gradul I (Heath și colab., 1997, 2001; Tsuang și colab., 2001; Merikangas, 2002). Anchetele familiale realizate în acest sens au relevat un risc de recurență de aproximativ trei ori mai mare pentru rudele suferinzilor de alcoolism și de aproape două ori mai ridicat în cazul abuzului în general de droguri, comparativ cu populația generală. La persoanele de gen feminin, alcoolismul cât și adicția pentru alte droguri par a prezenta o agregare familială și sunt mai frecvent prezente asociat. De asemenea dependența de droguri, se întâlnește mai frecvent printre rudele bărbaților cu alcoolism (Merikangas și colab., 1998). Studiile pe gemeni au adus și ele contribuții importante privind rolul factorului genetic și a mediului, ca factori de risc pentru alcoolism cât și în abuzul de droguri (Kendler și colab., 1994). Astfel, s-a estimat o ereditabilitate de 59% (Kendler și colab., 2000) în cazul

alcoolismului. Alți autori au precizat că, în privința consumului de alcool la femei, ereditabilitatea estimată este în funcție de autori între 8%-44%, iar la bărbați 10%-50% (Heath și colab., 1997). Studiile pe adopții, au arătat pe de o parte că, un mediu dezorganizat al familiilor adoptive poate interacționa cu predispoziția genetică eventuală a celor adoptați pentru alcoolism și să influențeze riscul pentru această boală (Cutrona și colab., 1994), iar pe de altă parte au evidențiat că mediul familiei adoptive poate prezice riscul pentru alcoolism sau dependența de droguri *independent* de vulnerabilitatea genetică a copiilor respectivi (Codoret și colab., 1995). Light și colab., au investigat în 1996 (într-un studiu cu „cvasi-adopții”), asocierea dintre fondul biologic familial (factorii genetici) și istoricul privind expunerea la consumul de alcool în timpul copilăriei (factorii de mediu). Ei au arătat impactul important al factorilor genetici privind riscul dezvoltării dependențelor la bărbați și femei, precum și, contribuția comună a factorilor genetici și de mediu la dependența de alcool atât la bărbați cât și la femei.



Structurile neuronale principale răspunzătoare de consumul și dependența de droguri sunt:

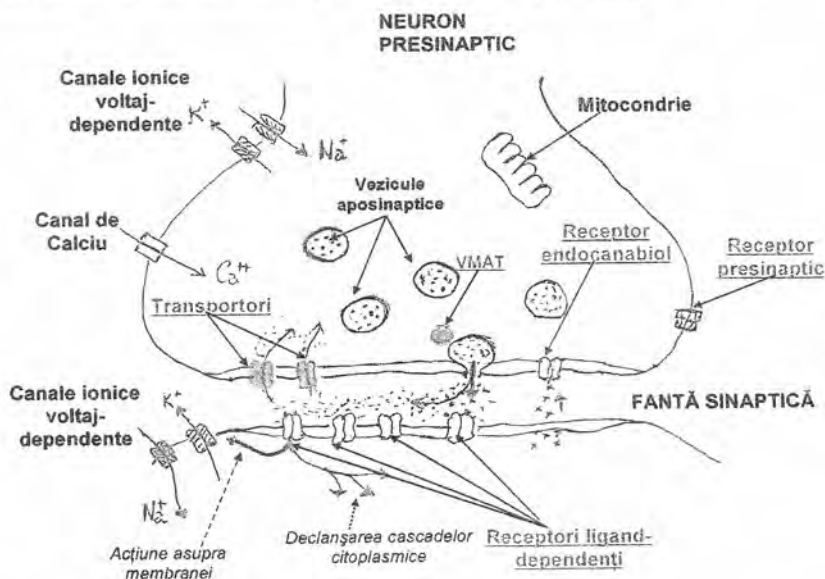
1. Formația reticulată mesencefalo-pontină (în special aria tegmentală ventrală);
2. Striatul ventral (în special nucleul accumbens);
3. Hipotalamusul (cu nucleul suprachiasmatic);
4. Sistemul opioid;
5. (Sistemul eucanabinoizilor);
6. Unele formații limbice (în special nucleul amigdalei, hipocampusul, și circonvoluția cingulară);
7. Scoarța cerebrală (în special lobii prefrontal și orbital).

Structurile principale implicate în realizarea consumului și dependenței de droguri aparțin sistemului de răsplată (al stărilor emoționale), sistemului memoriei de lungă durată și sistemului de gestionare al durerii.

Pentru problemele noastre mult mai importante sunt țintele moleculare care diferă de la drog la drog.

Pentru înțelegerea acestor ținte trebuie să reamintim structura morofuncțională a sinapselor care sunt locurile de elecție ale impactului drogurilor recreative.

Sinapsa este locul de contact anatomic și funcțional dintre doi neuroni, unul presinaptic și celălalt post sinaptic. Ea permite prin mesaje chimice (neurotransmițători și neuromodulatori) transferul de informații unidirecțional de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic.



Schema sinapsei cu locurile de impact ale drogurilor

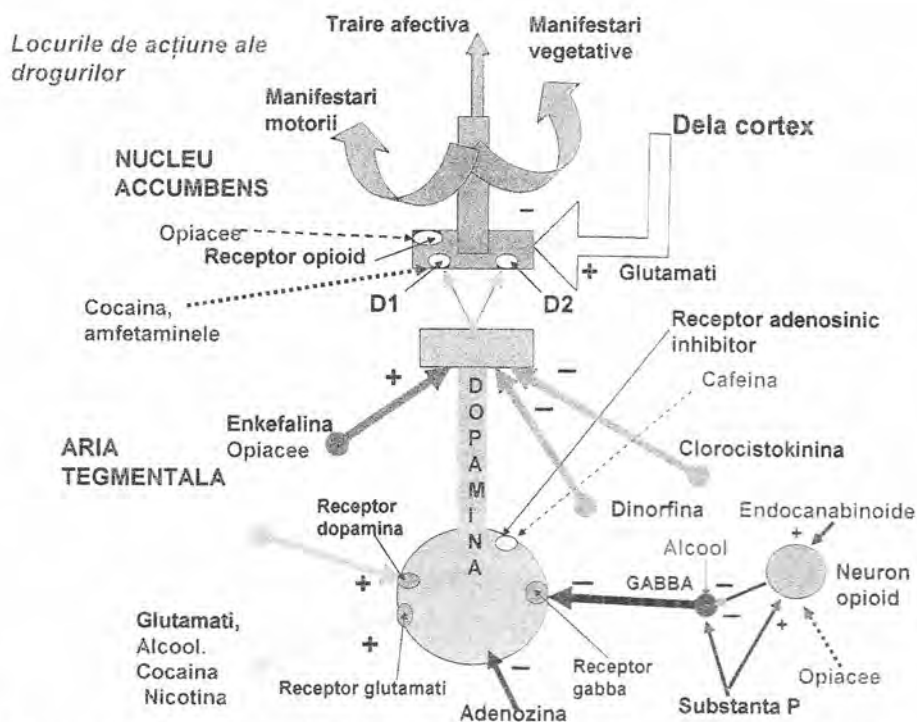
Sinapsa este formată din *fanta sinaptică* dispusă între membrana pre și cea postsinaptică. În membrana postsinaptică se află **receptorii**, care sunt molecule ce se activează prin fixarea unui *ligand* și determină excitarea, inhibarea sau modularea membranei neuronului postsinaptic ca și o serie de reacții chimice în cascadă în citoplasma acestuia. Acești receptori sunt una din țintele majore de impact ale drogurilor recreative.

În vecinătatea membranei presinaptice se află *veziculele aposinaptice* ce conțin mesagerul chimic și care când neuronul presinaptic este excitat se apropie (în urma pătrunderii ionilor de Ca) de porosomii din membrană, se deschid și varsă în fanta sinaptică mesagerul chimic respectiv. În sinapsele monoaminergice există niște molecule ce determină pomparea neurotrasmițătorului din citoplasmă în vezicule (**transportorul monoaminovezicular** VMAT) care este un alt loc de impact al unor droguri ca amfetaminele.

În membrana presinaptică se află **transportorii**, niște molecule active care mijlocesc recuperarea de către neuronul presinaptic a moleculelor de neurotrasmițător din fanta sinaptică (folosind energia produsă de diferența de concentrație a ionilor de Na și K între interiorul și exteriorul neuronilor). Acești transportori sunt o țintă de atac pentru multe droguri recreative.

Menționăm existența unor sinapse în care există o semnalizare inversă. La nivelul membranei postsinaptice se eliberează endocanabinoizi care acționează asupra unor **receptori canabinoizi** de la nivelul membranei presinaptice. Acești endocanabinoizi (care sunt niște mesageri lipoizi nesolubili în apă) nu sunt stocați în vezicule sinaptice ci se produc „la comandă” în membrana celulară la nevoie și au o acțiune frenatoare asupra neuronului presinaptic.

Iată principalele ținte moleculare ale drogurilor recreative și amplasarea genelor respective în genom (folosind Gene Cards home page).



Sistemul de răsplată și locurile de impact ale drogurilor recreative

Cafeina (*teina, mateina, guaranina*) acționează dominant pe receptorii de adenosina (receptorii P1) de pe membrana neuronală a neuronilor operând ca un antagonist al adenosinei și indirect ca un stimulator al neuronilor dopaminergici, dar și a celor acetil-colinergici, glutaminergici, serotoninergici și noradrenergici. Receptorii adenosinici sunt sintetizați de patru gene: ADORA1 (cromozom 1p) ADORA2A (cromozom 22q) ADORA2B (cromozom 17p) și ADORA3 (cromozom 1p). Consumul de cafeină este important medical numai prin apariția intoxicațiilor a căror incidență anuală este de 7% din populație. Intoxicația cu cafeină depinde de cantitatea consumată, gradul de toleranță câștigat și de predispoziția genetică.

Nicotina acționează asupra receptorilor nicotinici pentru acetilcolina de pe membrana neuronilor centrali și determină stimularea dopaminei în sistemul de răsplată și a glutamatilor în cortex. Receptorii respectivi sunt sintetizați de genele CRNA2 de pe cromozomul 8p și CRNB2 de pe cromozomul 1q. Sunt autori

care au atribuit un rol în determinarea dependenței la nicotina polimorfismului genelor COMT (cromozom 22), (implicată în desactivarea catecolaminelor) GABABR2 (cromozom 9) și CYP2A (cromozom 19) ultima implicată în activitatea oxidoreductoare a citocromilor. Analizele genomului prin scanarea punctelor de linkage a arătat că în dependența de nicotina sunt implicați cromozomii 5, 6, 7, 8, 10, 16 și 19. Ereditabilitatea dependenței de nicotina este de 60%. După Sullivan și Kendler, factorii genetici au o contribuție de 56%; cei din mediul familial de 24% și cei din mediul individual 20%.

Alcoolul stimulează neuronii dopaminergici (mai ales cei din aria tegmentală ventrală) blocând receptorii inhibitori gabaergici, stimulează sistemul opioid, inhibă sistemul glutaminergic la nivelul receptorilor NMDA (printr-un efect alosteric asupra glutamaților) și stimulează sistemul serotoninergic printr-un mecanism încă necunoscut. Receptorii GABA sunt produsul unei gene de pe brațul scurt al cromozomului 6 iar cei NMDA ai unei gene de pe brațul lung al cromozomului 1. De asemenea consumul de alcool stimulează secreția de beta-endorfină de către hipofiză. Această secreție depinde de o genă de pe ramura scurtă a cromozomului 2 ca cărei mutant poate duce la o insuficientă producție de beta-endorfină, condiție a apariției alcoolismului abuziv. Cercetările de genetică moleculară au precizat că există o serie de gene candidate a căror variații pot fi imcrimate în determinarea alcoolismului ca genele ALDH2 (cromozom 12) și SLC6A4 (cromozom 17). Studiile de linkage pe scară mare au arătat că în alcoolism sunt implicați cromozomii 1, 4, 7 și 11. Ereditabilitatea consumului de alcool este de 53-64% (Kendler). S-a constatat că frecvența alcoolicii este de 7 ori mai mare în familiile de alcoolici decât în populația generală.

Inhalanții (aurolac, toluen, solvenți volatili etc.) sunt cele mai accesibile și în general ieftine droguri. Sunt greu de studiat dat fiind diversitatea substanțelor respective. Consumul lor este facilitat prin accesibilitatea lor și prețul lor mai mic. Incidența variază între 2 și 4%. Poate produce printre altele leziuni

encefalice de tip leucoencefalită vizibile la tomografia computerizată sau RMN. Acțiunea lor este încă incomplet elucidată. Impactul lor se exercită în special la nivelul receptorilor GABA și a celor NMDA.

Marijuana (*Cannabis sativa*, hașiș) acționează asupra neuronilor centrali prin delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) care se leagă de receptorii CB1 ai sistemului endocanabinoizilor. Unii din aceștia se află la nivelul neuronilor gabaergici ce controlează aria tegmentală ventrală și astfel indirect sporesc activitatea dopaminergică a acesteia ce se răsfrânge asupra nucleului accumbens. Un număr mare de receptori CB1 se află în scoarța cerebrală (unde sunt mai numeroși decât receptorii opioizi sau dopaminergici și într-un număr mare de formații subcorticale printre care și hipocampusul. Ansamblul lor definește sistemul endocanabinoid cu un rol important în realizarea unor funcții fiziologice și psihologice. Receptorii CB1 sunt sintetizați de o genă cu același nume de pe brațul lung al cromozomului 6. Este drogul ilicit cel mai consumat căci după OMS 2,5% din populația globului consumă cannabis (în SUA 10,6% din adolescenți).

Cocaina acționează blocând procesul de up take (prin fixarea pe molecula transportoare DAT) de dopamină la nivelul sinapselor cu receptori D1 ai neuronilor din nucleul accumbens, și pe transportorul SERT pentru serotonină (5-HT₂) determinând o stare de excitație generală. Se mai fixează ca un ligand pe niște receptori opioizi (receptorii sigma pe care îi blochează). De asemenea acționează asupra receptorilor NMDA. Receptorii D1 (DRD1 și DRD1A) sunt sintetizați de gene de pe cromozomul 5q, iar transportorul de dopamină este sintetizat de gena DAT de pe cromozomul 5p, receptorii NMDA de gene de pe cromozomul 5q, receptorii pentru serotonină de gene de pe cromozomul 13q iar transportorul de serotonină de gena SERT de pe cromozomul 17q. Scanări de genom pentru semnale de linkage au arătat că în consumul abuziv de cocaină sunt implicați cromozomii 3m9m10m12 și 18. Consumul cronic de cocaină produce deteriorări neurobiologice importante (care afectează în special sistemul de răsplată) asupra cărora nu putem insista aici. Deși

consumul cocainei a scăzut în ultima vreme rămâne drogul care creează cele mai frecvente urgențe (29% din toate urgențele produse de toate drogurile. Este drogul cel mai folosit de femeile însărcinate (0,3% din sarcini).

Amfetaminele au efecte și puncte de impact asemănătoare cu cocaina. Unele amfetamine acționează și pe transportul vezicular presinaptic serotoninergic sintetizat de gena VMAT de pe cromozomul 10q. Consumul lor are o prevalență de 5-10% din adulți (SAMHSA 2003).

Opiaceele (*naturale*: opiu, morfină, codeină, tebaină; *semisintetice*: heroina, hidromorfonă etc. sau *sintetice*: naloxona ș.a.) acționează asupra receptorilor opioizi ai organismului din sistemul nervos și din intestin. În *sistemul nervos central* există două tipuri de receptori care ne interesează: opioizi μ (μ) și delta (δ) utilizați de opioizii endogeni (endorfinele, enkefalinele, dinorfinele și endomorfinele) care operează ca liganzi. Opiaceele stimulează neuronii din n. accumbens și cei din aria tegmentală ventrală direct prin receptorii opioizi delta, dar și indirect prin receptorii opioizi μ de pe neuronii inhibitori gabaergic. Receptorii μ sunt sintetizați de gena OPRM de pe ramura lungă a cromozomului 6 iar receptorii delta de gena OPRD de pe ramura scurtă a cromozomului 1.

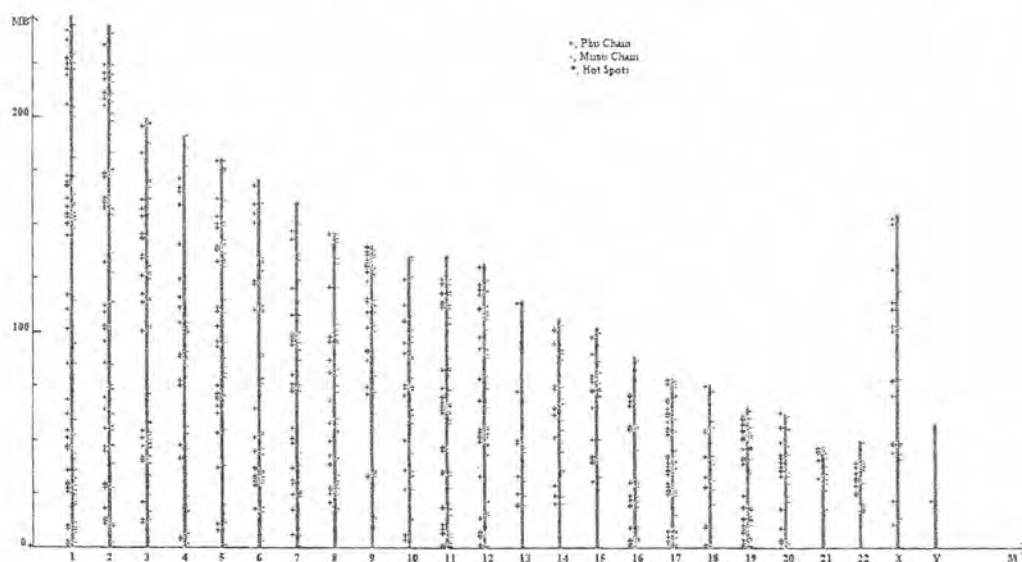
Extasy (metilendioxi-metamfetamina, MDMA) blochează și chiar inversează intervenția transportorilor de serotonină (SERT). Totodată prin intermediul unor receptori 5-HT(1A) stimulează secreția de oxitocină (de către neuronii paraventriculari ai hipotalamusului) care ajunge direct în sistemul nervos central nu pe calea hipofizei posterioare și care explică efectul de creștere a empatiei și erotismului produsă de acest drog. Extazy mărește drive-ul sexual și intensifică orgasmul dar în 40% din cazuri diminuează erecția). Consumul de extasy produce alterări uneori reversibile ale neuronilor serotoninergici.

L.S.D. (acidul dietilaminolisergic) este cel mai puternic halucinogen dintre drogurile recreative. Este o moleculă semisintetică care seamănă structural cu serotonină și care acționează fixându-se ca un ligand agonist pe receptorii

un regulator al dopaminei emise de aria tegmentală ventrală și are un rol în impactul cocainei (McClungh și col.). Alți cercetători (Yuferov și col.) au arătat că tot pachetul de gene (CLOCK; BMAL₁, Per₁ și Per₂) intervin în impactul drogurilor recreative. Menționăm că genele BMAL₁, Per₁ și Per₂ se află pe cromozomii 11p, 17p și 2q.

Este evident că genele amintite mai sus sunt determinante pentru „construcția” infrastructurii neurobiologice necesare pentru generarea efectelor perceptive și a celor existențial afective și cognitive cât și comportamentale ale drogurilor recreative. Ele fac parte din zestrea de gene care prin polimorfismul lor sunt implicate în consumul și dependența de droguri, dar nu sunt singurele.

LyCy și colab(2008) susțin că ar fi peste 1500 de gene implicate în consumul și dependența de droguri. Ei au făcut un inventar al genelor implicate în cazul alcoolului (316 gene), cocainei (164), opiaceelor (109) și nicotinei (62). De asemenea au întocmit o hartă a cromozomilor umani pe care au marcat locurile ocupate de genele respective pe care o redăm mai jos.



Idiogramă cu gene implicate în consumul și dependența de droguri

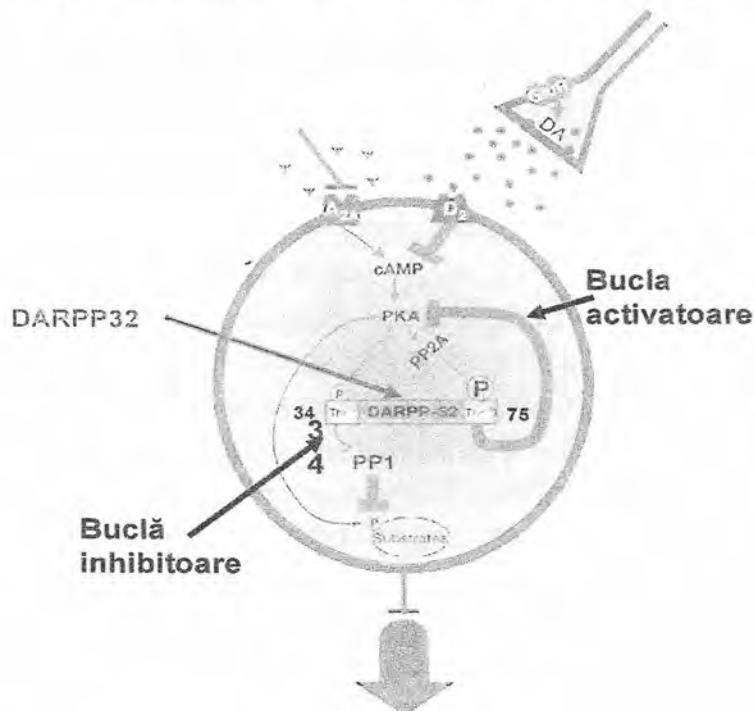
Toate aceste gene construiesc elementele de bază care permit impactul drogurilor și realizarea **efectelor lor acute(imediate)** prin intermediul sistemului de răsplată. Ele sunt cele ce îngăduie trăirile emoționale și perceptuale ca și comportamentele produse de folosirea drogurilor recreative. Cum există variante ale acestor gene, efectele consumului de droguri nu este identic la toate persoanele. Sunt subiecți care nu resimt nici o plăcere, dar și alții la care domină efectele negative (mai ales grețurile și vărsăturile, cefaleea sau stările de anxietate și depresie). Există așa dar o tipologie determinată de materialul genetic cu privire la „degustarea” drogurilor.

Genele implicate sunt legate însă nu numai de efectele imediate ale consumului de droguri ci și de apariția **dependenței**. Dependența (addicția) este un aspect extrem de grav care stă la baza întregii drame pricinuite de consumul de droguri și care face aproape imposibilă o vindecare permanentă. După săptămâni, luni și chiar ani de la încetarea consumului, motivația de a reîncepe se impune uneori cu o intensitate extremă (fenomenul de „craving”). *Dependența este o boală psihică* determinată de modificări permanente produse de droguri în neuronii centrali.

Dependența este rezultatul unei memorări de durată în anumite circuite cerebrale centrate de hipocamp care am văzut mai sus că este bogat interconectat cu sistemul de răsplată. Procesul este o formă de învățare și implică în anumiți neuroni situați mai ales în hipocamp, n amigdalian sau cortexul prefrontal o cascadă de evenimente moleculare.

Am văzut în capitolul 10 cum plasticitatea neuronală care asigură memoria de lungă durată (învățarea) este realizată la nivelul neuronilor de o serie de evenimente chimice din citoplasmă și nucleu. Aceste evenimente și consecințele lor asupra structurii și parametrilor funcționali ai unor neuroni sunt responsabile de dependență. Semnalele ce trebuie memorate (neurotransmițători, neuromodulatori, hormoni, factori de creștere etc.) acționând asupra receptorilor de intrare ai neuronilor, activează un **al doilea semnal** intraneuronal (Ca^{++} , cATP). Acesta activează la rândul lui o **cascadă de reacții**

chimice succesive în care sunt implicate niște proteine active numite *kinaze* (cascada calmodulinei, a proteinkinazelor A, a kinazelor RAS, a kinazelor ERK sau a kinazelor LIM).



Rolul proteinei DARPP 32

Proteinkinaza finală a unei astfel de cascade pătrunde în nucleu unde activează proteina CREB (sintetizată de o genă de pe ramura lungă a cromozomului 2) care se fixează pe ADN-ul nuclear în locul unei secvențe denumite CRE de unde activează sau/și dezactivează anumite gene (printre care gena Delta FosB.) care modifică structura și parametrii funcționali ai neuronului, modificări ce reprezintă engramarea semnalului de intrare ce trebuia memorat.

În citoplasma neuronilor se află încă o proteină interesantă pentru tema noastră. E vorba de o proteină numită DARPP- 32 (produsă de o genă de pe cromozomul 3p), care funcționează ca un regulator al cascadelor (Svennigsson și col.). Dacă este fosforilată la nivelul „Thr 34” activează direct desfășurarea cascadei, iar dacă este fosforilată la nivelul ”Thr75” activează o

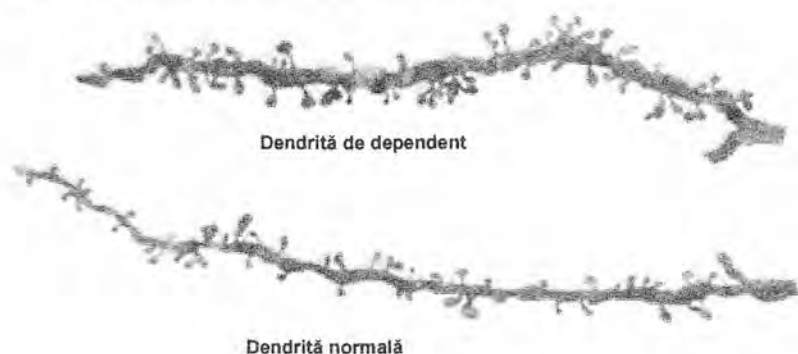
protein-fosfatază (PP1 produsă de o genă de pe cromozomul 2p) care - așa cum am mai amintit - „șterge” efectele proteinei CREB asupra genomului (proteina gumă) (Todd și col.). Gena **DARPP-32** este considerată a fi printre cele mai importante gene implicate atât în consumul cât și în dependența de droguri recreative.

Una din cele mai importante gene implicate mai ales în dependența de droguri este gena **DeltaFosB2** de pe brațul lung al cromozomului 19 care este un factor de transcripție și face parte din familia genelor Fos. Este o genă extrem de stabilă care menține timp îndelungat modificările neuronale pricinuite de consumul de droguri consum care duce la acumularea de proteină DeltaFosB2 în neuronii cu spini numeroși din n.accumbens și din unele componente ale striatului în cursul consumului repetat de droguri.(Werme și col.).

Fiind o genă de transcripție, proteina DeltaFos B2 acționează prin intermediul unor alte gene pe care le activează ca gena AMPA a unor receptori de glutamați, sau gena DYN care permite unor neuroni gaba din aria tegmentală ventrală să elibereze dynmorfină ce acționează apoi asupra unor receptori opioizi de pe unii neuroni dopaminergici

Important este faptul că proteina deltaFosB2 duce la **modificări morfologice de lungă durată** a neuronilor. Printre altele este vorba de o îngroșarea dendritelor și mai ales de o creștere a numărului spinilor prin inducerea de Cdk5.

Cdk5 este o genă (de pe brațul lung al cromozomului 7) care acționează în asociație cu gena tau pentru formarea neurofilamentelor și tubulilor intraneuronali și a sinapselor .



Un alt mecanism ar fi activarea de către DeltaFosB2 a unor procese durabile de acetilare și/sau metilare la nivelul ADN-ului nuclear care ar menține prin intermediul genomului astfel modificat remanierea neuronală produsă de consumul de droguri (Nestler și col.).

Studii recente au pus în evidență în membrana celulelor nervoase existența unor **receptori GPCR** care în urma activării lor de către unii liganzi activează la rândul lor proteinele G din neuroni, (realizând un al doilea semnal. În sistemul nervos central sunt acești receptori sunt activați de adenzină, serotonină, glutamați, dopamină, norepinefrină, acetilcolină și gaba. Aceste proteine G sunt un element cheie de declanșare a unor cascadele proteinkinazice ce au drept suport energetic GTP (Guanidin trifosfat) dar și ATP (Adenosin trifosfat) și care pot induce modificări de durată ce suportă memorarea unui mesaj. Receptorii GPCR și G proteinele formează cea mai importantă cale de impact pentru drogurile recreative dar și pentru un număr mare (circa 40%) de droguri-medicamente.

G proteinele sunt de mai multe tipuri. Cele mai active din punctul nostru de vedere sunt G proteinele heterotrimerice ce sunt cuplate cu receptorii GPCR.

Această cale metabolică (sau cascadă) poate fi activată de o **proteină AGS3** care se găsește din abundență în neuronii din miezul nucleului accumbens și din lobul prefrontal. S-a putut demonstra că această proteină este unul din elementele responsabile pentru crearea dependenței și a fenomenului de craving (impulsul necontrolat de a achiziționa și consuma un drog recreativ) (Bowers și col.). Această proteină exprimată de o genă de pe brațul lung al cromozomului este o piesă importantă în realizarea dependenței de droguri împreună cu gena ce se exprimă prin receptorii GPCR de pe ramura scurtă a cromozomului 19.

O serie de cercetări au arătat că procesele de memorare de lungă durată, mai ales la nivelul hipocampului și de reîntărire a datelor memorate anterior sunt mediate de proteinele Erg care au un rol în realizarea plasticității sinaptice. Acestea reglează

gena Arc direct asociată de citoscheletul neuronal implicat în procesul de memorare la nivelul sinapselor (în special al celor din hipocamp) (Li L și col.). Modificări ale acestei gene care este o genă IEG („immediate-early-gene”) activă n.amigdalian și în hipocamp sunt responsabile de modificări ale performanțelor mnzice. Și gena Arc (de pe ramura lungă a cromozomului 8) este o genă cheie în realizarea dependenței.

Din cele de mai sus rezultă că dependența nu este un proces psihologic simplu ci că are la baza sa o modificare structurală determinată de mutații ce afectează gene în parte cunoscut. Aceasta impune concluzia indiscutabilă că dependența este o boală a sistemului nervos pricinuită de consumul de droguri.

După cum am văzut consumul și adicția de droguri au ca toate dezordinile psihice o dublă determinar: genetică și prin factori de mediu fapt care are o importanță și pentru analizarea gradului de responsabilitate al consumatorilor și dependenților. Studiul genetic al neurobiologiei și mecanismelor psihice legate de consumul și dependența de droguri deschide perspective noi de tratament atât farmacologic cât și în viitor prin inginerie genetică.

18. Aspecte bioetice

Marile progrese făcute în domeniul științelor au adus enorme beneficii omului și au contribuit în mod extraordinar la ameliorarea calității vieții lui Homo sapiens. Dar toate aceste progrese au și o serie de aspecte negative care constituie latura malefică a științelor pentru combaterea(sau măcar îngrădirea) căroră sunt necesare o serie de norme juridice și morale. Astfel, în unele societăți și culturi, multiplele impacte ale biotehnologiilor asupra naturii omului și societății amenință să aducă atingeri majore unor valori universale și definitorii pentru ființa umană.

Atunci când este vorba de progresele făcute în biologie și medicină îngrădirile morale respective formează substanța bioetice care nu este numai o reflexie filosofică cum au definit-o unii ci un corp de limitări sau constrângeri instituționalizate impuse comunității științifice în domeniul cercetărilor. Se pot lua în considerare:

- 1) Scopurile cercetării (în sens deontologic, bazate pe imperativul categoric a lui E. Kant);
- 2) consecințele ei (perspectiva utilitaristă);
- 3) prevederile juridice existente și
- 4) îngrădirile comunitare (ce se bazează pe opinia majorității în sânul grupului sociocultural respectiv);



E. Kant

Marile progrese pe care le-a făcut genetica în cursul secolului XX și mai ales dezvoltarea geneticii moleculare și a ingineriei genetice au deschis o teribilă cutie a Pandorei din care au răsărit o mulțime de probleme ce pot afecta drepturile omului ca individ dar și viitorul speciei noastre. Tot mai des, în ultimii ani, sunt confruntări aprige în cadrul mediilor științifice și în mass-media, între diversele opinii ale specialiștilor din domeniile medicale, biotehnologice, genetică și ecologiștii, apărătorii evoluției lente și naturale a mediului ambiant.

Amintim aici de exemplu, acțiunile întreprinse de către Jeremy Rifkin, reprezentant al ecologiștilor din SUA, care după un efort deosebit (1975 - 1979), a reușit să oprească testarea în aer liber cu bacterii recombinante (*Pseudomonas*) menite de a proteja plantele de ger, realizată de către firma Advanced Genetic Sciences.

Astfel, într-un domeniu controversat, cum este și cercetarea genetică, problema atitudinii publice devine și mai importantă, de aceea nu este de mirare că, printre cele mai importante aspecte ale bioeticei moderne sunt cele legate de genetică.

Bioetica genetică este un domeniu extrem de sensibil căci în cadrul ei se confruntă puncte de vedere foarte diferite, dintre care unele sunt susținute pasional. Oamenii de știință sunt animați de dorința de a descoperi cât mai multe din misterele organismelor vii; medicii și societățile de asigurare sunt

nerăbdători să aibă la dispoziție criterii de diagnostic cât mai fiabile și tratamente preventive sau curative cât mai eficiente; industria produselor medicale vrea să realizeze noi câștiguri; psihologii, sociologii și filosofilor sunt preocupați de impactul noilor descoperiri asupra omului ca individ și asupra societății iar teologii se confruntă cu necesitatea de a apăra condiția umană așa cum este definită de revelație (și de exegezele și ermeneuticele la care a fost supusă) ca și de a respecta dogmele.

La acestea se adaugă complexitatea descoperirilor făcute; dificultatea de a fi înțelese de nespecialiști; informarea aproximativă a multor militanți ai bioeticei genetice; demersurile uneori cu caracter ideologic și tendința mediilor de informare spre senzational și scandal. De aceea domeniul bioeticei genetice are de multe ori aspectul unor nisipuri mișcătoare iar marele public oscilează între spaime iraționale nejustificate și o toleranță excesivă pentru tot ceea ce este nou.

Utilizând o metodologie interdisciplinară, *bioetica* este o știință ce se adresează studiului comportamentului uman în domeniul științelor vieții și al sănătății, analizat în lumina valorilor și principiilor morale (Vasile Astărăstoae).

Evoluția tehnologică înregistrată în medicină, în special în domeniul geneticii moleculare, au crescut acuratețea explorărilor și eficiența lor, garantând astfel diagnosticul într-un procent mai mare și progresul științific, mai ales în domenii precum: farmacogenomică, proteomică, inginerie genetică și biotehnologii.

Toate aceste realizări au însă și un revers, deoarece o cunoaștere tot mai aprofundată a individului atrage după sine pe deoparte o estompare a dreptului la intimitate și viață privată, pe de altă parte, nu de puține ori au suscitât critici din partea societății și opiniei publice.

În 1997, reprezentanții OMS s-au întâlnit la Geneva, realizând printre primele documente ce cuprindeau principiile etice medicale, cuprinse în „Ghidul comportamentului etic în genetica medicală și serviciile genetice”. În acest fel, se încerca protejarea persoanelor bolnave și a familiilor acestora de o

anumită stare genetică. Cele mai relevante principii etice ale medicinei care se impun a fi respectate sunt:

1. **Autonomia** – respectarea autodeterminării și protejarea celor cu autonomie limitată;
2. **Beneficiul** – se va considera de maximă prioritate bunăstarea persoanei și maximalizarea beneficiilor pentru sănătatea ei;
3. **Non-vătămarea** – evitarea și prevenirea lezării unei persoane sau cel puțin minimalizarea lezării;
4. **Dreptatea** – tratarea persoanelor în mod echitabil și nepărtinitor, permițându-se accesul la mijloacele moderne de investigații și tratament într-un mod cât mai echitabil și în funcție de nevoi.

În prezent, cele patru principii etice fundamentale nu sunt respectate cu aceeași tărie în toate țările, mai ales în ceea ce privește respectul pentru persoană.

De asemenea, unul din cele mai importante aspecte este **confidențialitatea** testărilor genetice. După unii, noile tehnici de genetică moleculară, precum terapia genică, vor spori această discriminare, creând o presiune asupra celor cu boli genetice pentru a-i „forța” să le corecteze pentru a nu afecta generațiile viitoare. Genomul conține o serie de informații care dezvăluie realități intime pe care nimeni nu vrea să fie cunoscute de alții. E vorba de „secrete” legate de trăsăturile de personalitate, de starea mentală, de trecutul familiei sale sau de bolile active sau latente de care suferă. Desecretizarea acestor informații poate duce la o discriminare pozitivă, dar mai ales negativă. Este adevărat că unele companii încearcă deja să descopere riscurile genetice pe care le comportă angajații lor și în funcție de prognosticul bolii, să refuze în unele cazuri angajarea lor sau plățirea asigurărilor de sănătate.

De aceea, bioetica și apoi legislația din multe țări în frunte cu SUA au promovat măsuri de protecție a confidențialității legate de genomul fiecăruia.



Președintele G.W. Bush semnează actul GINA

Astfel la 21 mai 2008 președintele G.W. Bush a promulgat o lege („*Genetic Information Non-discriminative Act*” supranumit GINA) care:

1. Interzice accesul la informații genetice individuale al companiilor de asigurări pentru întocmirea asigurărilor și al întreprinderilor pentru angajarea salariaților.

2. Interzice discriminări din partea companiilor de asigurare bazate pe informații genetice sau pe refuzul de a se lăsa testați geneti.

3. Interzice întreprinderilor să refuze o angajare pe baza informațiilor genetice.

4. Interzice obligarea de a se testa genetic împotriva voinței celui testat.

5. Permite testarea genetică obligatorie la cei ce lucrează în medii cu mare risc mutagen (ex. la cei ce lucrează cu materiale nucleare).

Legea definește drept informații genetice datele obținute din testarea genetică a individului sau a membrilor familiei sale ca și datele privind existența printre rude a unor boli familiale cu determinare genetică. În alte țări confidențialitatea se aplică și la concluziile trase în urma examenului doar al fenotipului privind „zestrea” sa genetică (stigmatele psihosomatice ca expresie a genomului).

Confidențialitatea garantează autonomia individului în fața societății și dreptul la protecția imaginii sale. De aceea efectuarea

și divulgarea testelor genetice necesită **consimțământul** celui testat.

Informarea strict a celui testat (după părerea majorității celor ce s-au implicat în bioetica genetică) este necesară, mai ales dacă această informare îi este utilă pentru organizarea vieții sale (tratamente, căsătorie, procreație, profesii, prevederi testamentare etc.). Delicată este decizia când informația nu este medical utilă și poate declanșa o dramă personală uneori cu potențial suicidal. De asemenea nu trebuie să uităm că există dreptul individului de a nu ști destinul său genetic de aceea el poate refuza să fie cercetat sau să fie informat despre rezultatul cercetării. Conflictul dintre **dreptul de a ști** și **cel de a nu ști** ridică problema dacă rezultatul unei testări genetice trebuie comunicat automat sau numai la solicitare.

O problemă delicată o constituie faptul dacă *membrii familiei* (în special partenerul de viață sau viitorul partener) au dreptul să fie informați despre „secretele” genetice ale unui individ. În acest sens „Nuffield Concil of Bioethics” consideră membrii familiei ca o unitate din punctul de vedere al confidențialității genetice (și deci au acces la datele genetice ale unuia dintre ei) dar recunoaște că dezvăluirea unor date legate de genom poate declanșa adevărate drame.

Informarea soților este esențială mai ales pentru sfatul genetic dar și pentru gestionarea sarcinii unui copil cu genom anormal. De asemenea informarea părinților poate fi salvatoare în cazul unor boli genetice care necesită măsuri speciale (ca de ex. galactozemia sau fenilketonuria).

Foarte sensibilă este spargerea confidențialității și informarea membrilor familiei când aceasta poate fi salvatoare sau benefică pentru aceștia. Aici apare conflictul dintre dreptul la confidențialitate și dreptul de a ști.

Tot atât de delicat este schimbul de informații privind datele genetice între *profesioniști* (de ex. medici, asistente medicale, consemnare în documentele spitalicești etc.). Aici derogările de la confidențialitate pot fi necesare căci sunt în favoarea pacientului și sunt protejate față de non-profesioniști

prin existența secretului medical stric legiferat. De ex. are voie un psiholog să obțină informații genetice - care pot să-i fie utile - despre un pacient pe care-l tratează și la care bănuiește o dezordine genetică fără să aibă consimțământul acestuia?

După cum se vede, deși confidențialitatea este un drept fundamental, absolutizarea ei este contraproductivă. De aceea în gestionarea confidențialității este nevoie de multă elasticitate, probitate dar și de diplomatie.

„Confidentiality Guidelines” recomandă ca ori de câte ori se abandonează confidențialitatea să se ia în scris consimțământul celui implicat.

Lucrurile sunt cu totul diferite atunci când este vorba de anchetarea **criminologică**. Se știe că testarea ADN-ului permite identificarea fără dubii a unui infractor (mai ales în caz de viol). Introducerea testării genetice nu a permis numai condamnarea vinovaților dar și exonerarea unor condamnați nevinovați. Aceasta a determinat multe state nu numai să promoveze proba prin amprenta genetică dar să legifereze formarea de **bănci de date genetice** cu amprente luate de la toți infractorii sau și de la toți cei arestați chiar dacă nu au fost puși sub acuzare sau condamnați. În unele state din SUA în cursul anchetării unor violuri s-a recurs la preluarea amprentelor ADN de la toți bărbații din regiune (metoda „dragnet”) evident pe o bază de voluntariat dar care desemna pe toți cei ce refuzau testarea drept potențiali violatori. Există și voci care cer formarea unor bănci de date genomice care să conțină amprente în întregii populații ceea ce este privit de mulți drept o violare a autonomiei individuale („privacy”) (Rothstein și Carnahan). Apariția terorismului a întărit poziția celor care recomandă preluarea și stocarea amprentelor genetice ale întregii populații.

Folosirea testelor genetice este legiferată ca probă pentru acuzare dar în SUA există o lege („Innocence Protection Act”) ce permite acuzatului să facă apel la astfel de teste și pentru a-și dovedi nevinovăția.

Trebuie să menționăm că în ciuda unor critici neîntemeiate făcute de unii avocați identificarea prin ADN este foarte fiabilă. Dacă se utilizează

metoda RFLP probabilitatea unei erori prin coincidență este de $1/10^{11}$ iar dacă se folosește metoda STR această probabilitate este de $1/10^{13}$. Există și posibilitatea de a induce în eroare ca în cazul unui violator (Dr. J. Shneeberger din Canada) care și-a implantat un dren Penrose umplut cu sângele altei persoane care a fost prelevat pentru proba respectivă.

Testarea genetică este astăzi folosită și pentru stabilirea **paternității** (uneori și a maternității). Acest lucru poate fi făcut în general numai în urma unei dispoziții date de un tribunal. Sunt însă țări care permit refuzarea testării genetice, și care resping testele făcute fără consimțământ pe fire de păr, fragmente de unghii, urme de salivă obținute fără de voia celui vizat etc. În aceiași ordine de idei analizele de ADN sunt folosite pentru a stabili apartenența unei persoane vii sau decedate la o anumită familie. Astfel s-au putut stabili adevăruri istorice legate de anumite filiații regale sau imperiale reale sau fictive.



Marea ducesă Anastasia



Falsa ducesă Anastasia (Anna Anderson)

Așa a fost stabilită impostura Annei Anderson (+1982) care declara că este marea ducesă Anastasia Romanov fiica țarului Nicolae II. În schimb autenticitatea unei inimi atribuite lui Ludovic XVII, nefericitul fiu al lui Ludovic XVI, a fost confirmată în anul 2000 prin două expertize genetice făcute separat de Ernest Brikmann de la Universitatea din Münster și de

J.-J. Cassiman de la Universitatea din Louvain prin compararea cu ADN-ul mitocondrial din părul mamei sale regina Marie-Antoinette.



Charles-Louis (Ludovic XVII)



Inima lui Ludovic XVII

Una din îngrijorările majore ridicate de generalizarea inevitabilă în viitor a amprente genetice este instaurarea unor criterii de **discriminare** care vor crea o inegalitate a accesului oamenilor la anumite forme de școlarizare, la anumite profesii sau funcții ca și la un anumit statut social. În cultura noastră de tip vest european (și american) care s-a impus în lumea întreagă prin instituțiile internaționale existente și în contextul procesului de globalizare, discriminarea chiar dacă este pozitivă este considerată politic incorectă. Părerea însă a multora (Maximilian și col.) este că în viitor o anumită discriminare pe baza amprentelor genetice nu va putea fi evitată. În acest sens mai ales „handicapații genetic” vor fi supuși unor anumite restricții și chiar marginalizări.

Nu trebuie să uităm că discriminarea pe criterii psihobiologice poate genera și promovarea unor programe de **eugenie**, altă noțiune considerată politic incorectă.



Muntele Taiget

Eugenia este o filozofie socială care urmărește ameliorarea patrimoniului genetic al umanității (Osborn). Idealurile sale sunt să existe oameni cât mai sănătoși, cât mai inteligenți și care să sufere cât mai puțin. Eugenia există de multă vreme. Toți ne amintim de eutanasierea copiilor handicapați de către spartani care îi aruncau de pe muntele Taiget (**Ταῦγετος**), și de către romani care îi azvârleau de pe stânca Tarpeiană. Forma modernă a eugeniei a fost inițiată de Fr. Galton și susținută la începutul secolului XX apoi de o serie de personalități ca: Al Graham Bell, H.G. Wells, Emile Zola, George Bernard Shaw, John Maynard Keynes, William Keith Kellogg, Aleexis Carrel, Charles Richet sau Jean Rostand și mulți alții.

Eugenismul cu toate că are multe aspecte pozitive a fost definitiv compromis în anii 30 când a fost inclus în programele de purificare rasială ale naziștilor. Din această cauză eugenia este considerată în general ca incorectă din punct de vedere politic.

Este adevărat că multe din procedeele de implementare ale programelor de eugenie ridică grave probleme de bioetică. Printre acestea menționăm:

1. Controlul nașterilor;
2. Impunerea unor rate de natalitate;
3. Restricții la căsătorii și dirijarea lor;

4. Segregare pe criterii rasiale sau în urma analizei genetice;
5. Desecretizarea genomului;
6. Sterilizarea obligatorie;
7. Avortul obligatoriu sau sarcina silită;
8. Eutanasia;
9. Genocidul;
10. Realizarea băncilor de spermă de la laureați ai Premiului Nobel.

Este ușor de văzut de ce eugenia este primejdioasă și foarte riguros controlată de justiție și de bioetică și în mod special de bioetica genetică.

Una din cele mai spinoase probleme de bioetică genetică este ridicată **ingineria genetică**. Am văzut că aceasta e reprezentată de o serie de tehnici foarte sofisticate care permit modificarea genomului celulelor somatice (care nu se transmit ereditar) sau germinale (care se transmit generațiilor viitoare).

Aceste tehnici au ca scop în primul rând **vindecarea unor boli** determinate de mutații punctuale. Această formă de inginerie genetică nu ridică probleme etice grave. Ea nu afectează decât pe cei care au adoptat o poziție generală (de ordin filosofic sau teologic) care consideră materialul genetic un „noli tangere”, un dar al lui Dumnezeu sau al Naturii pe care oamenii nu au dreptul să-l modifice.

Tot aceste tehnici însă pot fi sau mai degrabă vor putea fi folosite pentru a **construi fenotipuri la comandă**. Se vor obține ființe umane frumoase, puternice, inteligente, dotate de diferite aptitudini, cu profiluri pozitive de personalitate și cu o medie de viață foarte lungă. Părinții vor putea comanda culoarea părului sau ochilor copiilor lor, sexul, înălțimea ș.a.m.d. S-a spus în glumă că părinții vor alege tipul de copii pe un meniu așa cum își aleg felurile la un restaurant. Evident că toate acestea șochează pe foarte mulți căci reprezintă o schimbare radicală privind paradigmele legate de condiția umană.

Cum toate aceste tehnici costă extrem de mult ele nu vor fi decât la dispoziția celor bogați sau cu putere politică. În felul acesta se va realiza o discriminare între oamenii obișnuiți și cei

modificați genetic care vor constitui o nouă aristocrație ce va pune stăpânire pe restul populației, ceea ce ridică evident preocupări de etică, dar mai ales grave probleme sociale. De asemenea apare și vechea întrebare privind dreptul oamenilor (în cazul de față al geneticienilor) de a modifica sau modela personalitatea umană. Teologii, sau cei ce sunt adepții unor forme tari sau slabe de creaționism, nu acceptă și nu vor accepta ca oamenii să imite pe Dumnezeu și să creeze ființe umane după placul lor.



Postere împotriva ingineriei genetice

Adversarii ingineriei genetice invocă și posibilitatea de a se crea monștri somatici sau personalități monstruoase reactualizându-se astfel într-o nouă formă, vechiul mit a lui Frankenstein. Aceste critici apar mai ales în literatura de ficțiune care însă creează curente de opinii ce se răsfrâng și asupra ingineriei genetice terapeutice. Ele s-au materializat și sub forma unor postere sau fotografii care să susțină o propagandă negativă.

Este adevărat că s-au descris **himere genetice** care sunt niște organisme a căror corp conține două sau mai multe populații de celule provenite de la zigoti aparținând unor indivizi sau chiar specii diferite.

A nu se confunda cu un mozaic genetic care este un organism ce conține populații ce dispun de genomuri diferite dar care toate provin de la un același zigot.

Există **himere genetice naturale** umane excepțional de rare care provin din agregarea și amestecarea celulelor a doi embrioni a unor frați heterozigotici. Aceste himere dispun de

două seturi de celule cu amprente genetice diferite provenind de la patru gameți fapt pentru care se numesc *himere tetragamete*.



Liniile lui Blaschko

Uneori aceste himere pot fi detectate prin examinarea fenotipului (ochi de culoare diferită, aspecte diferite ale implantării părului pe cele două jumătăți ale capului, aspecte diferite a celor doi polici etc.). Uneori caracterul de himeră se manifestă prin niște linii marmorate la nivelul pielii descrise de Alfred Blaschko în 1901. Au forme bizare, de obicei ca niște V-uri înflorate pe spate și de S pe piept, abdomen sau membre. Sunt excepțional de rare (se cunosc până acum doar 30 de cazuri în toată lumea).

În anul 1998 cu prilejul unor testări genetice efectuate pentru efectuarea unui transplant de rinichi s-a descoperit că o femeie (Karen Keegan) avea un genom diferit de cel al copiilor ei. S-a demonstrat ulterior că această femeie era o himeră genetică naturală (Yu Neng și col.).

În anul 2002 cu prilejul efectuării unor teste de paternitate pentru stabilirea unei pensii alimentare s-a constatat că mama (Lydia Fairchild) avea un genom diferit de cel al copilului ei ceea ce a creat un scandal și o serie de procese până ce s-a constatat că în timp ce ADN-ul din celulele cutanate și din firele de păr era diferit de cel al copilului, ADN-ul recoltat din secrețiile colului uterin era concordant cu cel al copilului (Wikipedia).

Aceste exemple dovedesc că fiabilitatea testării prin amprente genetice nu este absolută ceea ce ridică unele probleme bioetice și chiar juridice, în principiu minore căci cazurile de himere – cum am spus – sunt excepțional de rare.

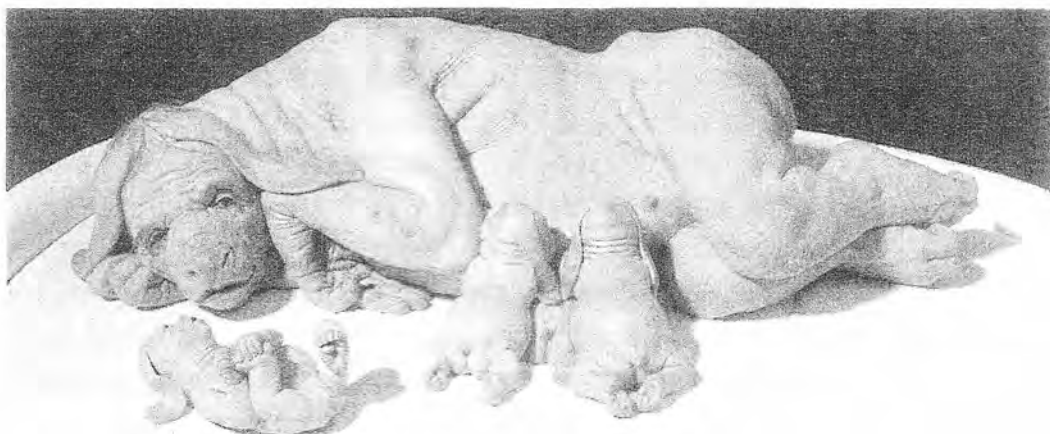
În ultima vreme ingineria genetică a creat **himere genetice artificiale** prin injectarea celulelor embrionare ale unui animal în blastula embrionară a altui embrion. S-au realizat astfel himere oaie-capră („geep”, ovicepra) șoarece- șobolan sau potârniche-găină.



Himeră capră-oaie (pe piele zone cu lână și zone cu păr)

Toate aceste cercetări nu ridică mari probleme de bioetică decât din partea celor ce consideră că oamenii nu au dreptul să se implice în actul procreației nici măcar la nivelul animalelor.

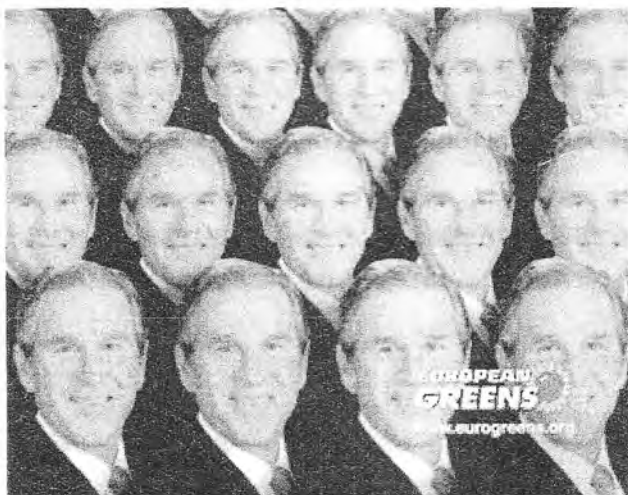
Mai delicată este creerea de himere umane. Astfel cercetătorii unei universități medicale din Shanghai au reușit în anul 2002 să creeze o himeră om-iepure care a fost menținută în viață câteva zile și apoi a fost sacrificată pentru recoltarea de celule stem. În 2004 o echipă de la centrul de cercetări biologice al Clinicei Mayo a realizat o himeră om-porc. De atunci astfel de himere sau ființe **parahumane** au fost realizate în câteva laboratoare ale lumii. Problema statutului juridic și moral al acestor ființe nu a fost încă lămurit. Din 2007 guvernul britanic a autorizat creerea de himere om-animal cu scopul obținerii de celule stem pluripotente. Este evident că astfel de embrioni himeră nu pot fi considerați embrioni umani și ca atare să aibă statutul de viitoare ființe umane. De aceea rezervele teologilor din cazul embrionilor umani clonați nu pot fi invocate în aceste cazuri ceea ce a ușurat considerabil munca cercetătorilor.



Ființă paraumană (sculptură satirică de Patricia Piccinini)

Una din cele mai controversate realizări ale ingineriei genetice este **clonarea umană**. Dramatismul cu care a fost învăluită se datorează în mare parte literaturii de „science fiction” și a ziariştilor de senzație care au satanizat și ideea și denumirea însăși de clonare.

S-a și emis ipoteza că dacă nu s-ar fi folosit termenul de clonare ci altul (de ex. reproducere prin transfer de material genetic) opoziția față de clonare ar fi fost considerabil mai mică.



Afiș de propagandă împotriva clonării

Ideea clonării umane a produs un șoc din patru motive principale:

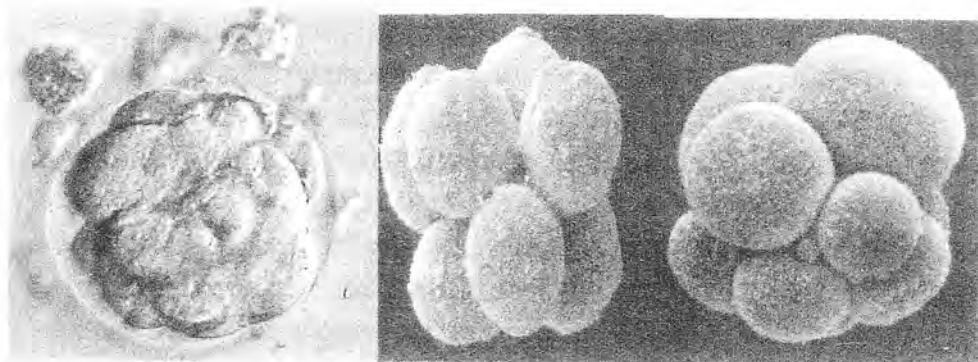
1. În primul rând este vorba de un **amestec** pe care mulți îl socotesc inadmisibil în procesul de reproducere.
2. Totodată este o formă de **procreație uniparentală** nenaturală pentru lumea animală inclusiv omul, motiv pentru care trebuie respinsă.
3. Există ideea greșită că prin clonare se **crează în serie** (cu hârtie indigo sau la xerox) copii identice de indivizi umani ceea ce este perceput de mulți ca o agresiune împotriva caracterului de unicat al ființelor în general dar mai ales al oamenilor.
4. În fine clonarea este considerată de unii drept un mijloc de a crea populații de **indivizi identici robotizați** care să sprijine un sistem politic totalitar.



Imagini de propagandă anti-clonare

Am văzut că procesul de clonare umană poate fi folosit cu două scopuri diferite: unul **terapeutic** și celălalt de **reproducere**.

Clonare terapeutică (sau cum preferă mulți să o numească **clonarea pentru cercetare**) este - cum am mai spus - o tehnică biologică de creiere prin transfer nuclear a unui embrion uman uniparental care este sacrificat după 4-8 zile de existență în stadiul de morulă (cu 10-30 de celule) pentru obținerea de celule stem pluripotente folosibile ca „medicamente biologice” pentru vindecarea unor boli altfel incurabile.



Aspecte de morulă

(stadiul de sacrificare al embrionului în clonarea terapeutică)

Această formă de clonaj este combătută din motive predominant teologice căci în creștinism ființa umană își are deja definită existența sa ca unitate biologică și spirituală încă de la fecundare. Luându-se în considerare acest model, clonarea terapeutică este echivalentă cu un asasinat premeditat. De aceea ONU a interzis clonajul terapeutic printr-o declarație neobligatorie la 8 martie 2005. În multe țări clonarea terapeutică este interzisă.

Toată problema constă în a aproba sau nu creierea și apoi sacrificarea unei vieți rudimentare pentru a vindeca zeci și sute de vieți suferinde.

Sunt numeroase voci care pledează în favoarea dezvoltării tehnicilor de clonaj cu scop terapeutic. Acestea susțin că după cum se admite avortul terapeutic (care se face pentru menținerea sănătății unei singure persoane) trebuie să se admită și clonarea terapeutică ce poate duce la vindecarea a mii și zeci de mii de bolnavi cu boli incurabile. Sunt unii care consideră că acea grămăjoară de circa 20 de celule care este sacrificată este departe de a reprezenta o ființă umană. În acest sens teologii iudaismului sunt mult mai toleranți deoarece admit că animarea embrionului se face doar în stadiile mai avansate ale evoluției sale când poate deveni un receptacol pentru sufletul uman. Astăzi cercetările privind clonajul terapeutic se fac în foarte multe țări și este evident că în ciuda puternicelor opoziții această metodă de vindecare a unor boli uneori teribile **nu** va putea fi blocată ci va

evolua în viitoarele decenii În acest sens de exemplu Universitatea Stanford din SUA a inițiat un program de cercetări de bioetică terapeutică suportat de un fond de 12 milioane de dolari. Ei susțin că aceste cercetări reprezintă cea mai corectă poziție „pro-life”.

Unele anumite îngrădiri se impun. Astfel embrionul sacrificat nu trebuie să fie lăsat să trăiască mai mult de 15 zile, utilizarea clonării să fie bine justificată și aspectele comerciale speculative să fie complet eliminate.

Am văzut mai sus că această clonare terapeutică poate fi înlocuită prin creierea de embrioni himeră om-animal care nu mai ridică obiecții teologice sau legate de drepturile omului.



Alchimist creând un homunculus

Clonare reproductivă are implicații etice mult mai profunde căci e vorba de creierea unei ființe umane viabile „identice” cu altă ființă umană și care să trăiască în societate. Ea este susținută de cuplurile sterile sau homosexuale care vor copii de care să fie legate biologic, pentru evitarea bolilor genetice, pentru a replica o ființă iubită dispărută sau pentru a replica ființe supradotate în domeniul științei, culturii, creativității sau aspectului fizic. În favoarea ei se invocă libertatea oamenilor de a apela la un mod de reproducere nou și dreptul copilului de a se folosi un procedeu de procreare care să-i evite suferințele unei

boli sau care să-i ofere aptitudini și performanțe superioare. Această clonare reproductivă este împlinirea modernă a vechiului vis al alchimiștilor de a crea un „homunculus” artificial în retortele și alambicurile lor.

În ceea ce privește identitatea dintre individul clonat și cel de la care s-a preluat materialul genetic, aceasta este doar un mit căci identitatea dintre genomurile nucleare nu înseamnă identitatea dintre fenotipuri. În primul rând am văzut că procesele de transcriere și traducere ca și destinul proteinelor sintetizate nu sunt univoce rigide ci cu fluctuații foarte variabile. Apoi procesul de bioconstrucție este influențat de numeroși factori ambientali care sunt evident diferiți. În fine nu trebuie să uităm că individul clonat dispune de o serie de elemente citoplasmice ovulare și mai ales de un genom mitocondrial total deosebiți de cei ai donorului. Din acest punct de vedere asemănarea individului clonat cu donorul este mai mică decât aceea dintre gemenii univitellini care dispun de același genom nuclear, dar și de același genom mitocondrial și de aceiași factori citoplasmatici ovulari.

Problema integrării copiilor și adulților clonați în societate este o problemă de cultură și de educație. Din punct de vedere somatic și psihic ei diferă de ceilalți indivizi umani doar prin modul lor de procreare ca și copii creați prin fertilizare in vitro. Integrarea lor - dacă se va ajunge la această situație - va fi asemănătoare cu aceea a copiilor fără tată sau a celor aparținând unor anumite minorități care până de curând erau marginalizați. Evident că - așa cum am menționat când era vorba de ingineria genetică în general - este posibil *teoretic* ca în cadrul acestor copii clonați numărul celor supradotați să fie mai mare ceea ce ar fi o formă modernă de eugenie evident accesibilă numai celor cu bani mulți sau cu putere politică mare.

Pentru moment obiecțiunea principală împotriva clonării reproductive se bazează pe riscurile mari de a se obține indivizi cu diferite defecțiuni, căci manipulările materialului genetic sunt destul de puțin fiabile. De asemenea nu trebuie să uităm că ceea ce se transferă este materialul genetic diploid de la o celulă somatică adultă care are deja o anumită vârstă și probabil o

anumită uzură mai ales la nivelul telomerelor ceea ce creează un handicap de vârstă pentru noua ființă.

Aceste aspecte ca și luarea în considerare a interdicției de a se face experiment pe om sunt argumentele care împiedecă legalizarea clonării umane reproductive. Este în fond ceva asemănător cu interdicția reproducerii prin incest.

Cele mai clare considerații bioetice privind ambele forme de clonare se află într-un raport al Consiliului de Bioetică a SUA din anul 2002 intitulat "Human Cloning and Human Dignity; an Ethical Inquiry".

Problemele bioetice legate de însămânțarea artificială și de fertilizarea in vitro nu sunt ale geneticii ci ale medicinei procreației de aceea nu le-am menționat aici.

Din toate cele expuse în acest capitol rezultă că genetica moleculară și ingineria genetică (cu toate aspectele ei) ridică probleme extrem de sensibile teologice, juridice și etice pentru soluționarea cărora omenirea nu este încă pregătită. Aceasta explică numeroasele dezbateri și soluțiile diferite propuse până acum, cât și aspectul uneori irațional și pătimăș al diferitelor intervenții.

Tot acestea explică de ce cercetările de genetică moleculară sunt discriminate în raport cu cercetările din alte domenii. Nici un cercetător din alte discipline nu este atât de hărțuit, monitorizat și îngrădit în activitatea sa ca un genetician modern. În țări cu mari tradiții liberale cercetătorii și instituțiile implicate în studii de genetică de vârf se află sub un control invaziv din partea autorităților, a unor organizații a societății civile și a presei care sunt departe de a favoriza progresul științei reeditând adesea într-o formă contemporană procesul lui Galilei. Aceste forme de intoleranță au dus chiar la deplasarea unor echipe de cercetători în țări mai puțin avansate tehnologic dar mai tolerante.

Rămâne deschisă întrebarea dacă progresele științei pot fi oprite sau nu pe considerente morale și/sau culturale.

ANEXĂ

Profilaxie și tratament

Analiza rolului eredității și mediului în determinismul caracterelor umane ne-a permis să precizăm două idei foarte importante: *unicitatea bio-psiho-socială* a fiecărei ființe și *interacțiunea permanentă, dar în proporții variate, a eredității și mediului* (între „înnăscut și dobândit”) în geneza caracterelor umane, normale și dar patologice. Aceste idei de bază ale conceptului de individualitate biologică au influențe esențiale în gândirea și practica medicală, îndeosebi în privința realizării unei profilaxii adecvate precum și a individualizării tratamentului.

Această individualitate biologică ne poate conferi astăzi o serie de explicații, cum ar fi:

- *diferențele de răspuns* ale fiecărui organism la agresiunile mediului înconjurător și, deci, *vulnerabilitatea diferită* a oamenilor la îmbolnăvire, în aceleași condiții de mediu;
- *determinismul bolilor comune*, prin interacțiunea dintre structura genetică a unui individ (ce determină o anumită predispoziție la boală) și factorii agresivi din mediu;
- *manifestările variabile și gravitatea diferită* ale aceleiași boli la pacienți diferiți, cu apariția mai multor fenotipuri cu evoluție și prognostic diferit;
- *răspunsul diferit*, particular, la *același tratament* aplicat unor bolnavi diferiți, suferind de aceeași boală. Amintind un aforism mai vechi „**nu există boli ci numai bolnavi**”, trebuie unanim acceptat faptul că *nu există tratamente universal valabile pentru o boală, ci terapii adaptate la bolnav*, în funcție de capacitatea lor de metabolizare a unui medicament.

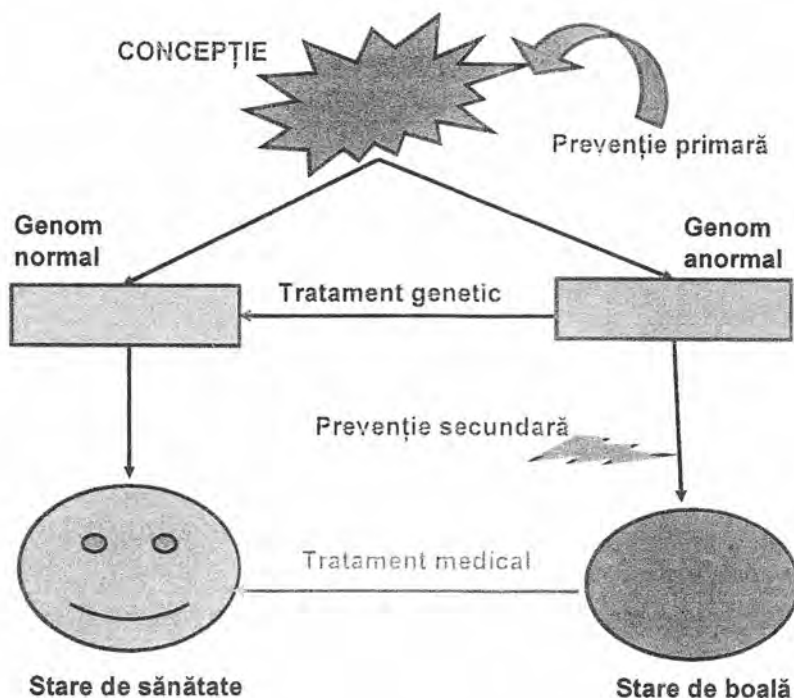
Dacă nu de mult, bolile genetice erau considerate rarități cu care practicianul se întâlnea întâmplător în cursul activității sale, în prezent, **bolile de origine genetică** se impun prin frecvență, letalitate și prin infirmitățile pe care le generează.

De mai bine de un deceniu științele biomedicale se află sub imperiul exploziei informaționale produse de impresionanta dezvoltare a tehnologiilor geneticii moleculare. Astfel, astăzi, când mijloacele terapeutice au ajuns la o mare diversitate și eficacitate, multe boli non-genetice odinioară grave sau letale și-au pierdut din importanța lor statistică în timp ce afecțiunile genetice au sporit procentual. Astfel, Connor și Fergusson-Smith menționează că în Anglia în anul 1900 mortalitatea infantilă era de 154/1000 din care doar 7,24% erau determinate genetic în timp ce în 1989 mortalitatea infantilă a scăzut la 9,6/1000 din care 50% erau afecțiuni genetice.

Descifrarea completă a secvenței genomului uman va avea implicații certe asupra practicii medicale, determinând progrese majore în diagnosticul, tratamentul și prevenirea multor boli. Desigur, nu trebuie să exagerăm rolul geneticii medicale și nici nu trebuie să uităm riscul potențial al discriminării genetice sau numeroasele implicații etice, legale și sociale pe care le vor avea noile descoperiri ale geneticii.

Afecțiunile determinate de genom apar într-o primă aproximație ca o **fatalitate** ce apasă iremediabil asupra unei populații, medicina rămânând total neputincioasă nici pentru vindecarea lor nici pentru a opri răspândirea lor. În realitatea situația actuală și perspectivele de viitor nu sunt atât de sumbre. Studiul bolilor bazat pe mecanismele lor moleculare și biochimice va schimba orientarea practicii medicale de la diagnostic și tratament la predicție și profilaxie, bazate pe gene de susceptibilitate. Diagnosticul genotipic (deseori presimptomatic sau prenatal) va fi tot mai mult aplicat, iar farmacogenomica va permite un tratament bazat pe genotipul individual, va descoperi noi „ținte” pentru medicamente și va „rafina” specificitatea lor de acțiune.

Medicina modernă dispune de **mijloace preventive** primare și secundare și de **tratamente** genetice și medicale (eventual medico-chirurgicale).



Profilaxia bolilor genetice include un ansamblu de măsuri ce urmăresc cunoașterea și evitarea cauzelor bolilor genetice, depistarea persoanelor și familiilor cu risc genetic crescut și diagnosticul precoce al persoanelor afectate.

Strategia **prevenției primare** a bolilor genetice urmărește evitarea apariției acestor afecțiuni și se realizează prin două mari direcții de acțiune:

- (1) Prevenirea apariției bolii la persoanele cu predispoziție genetică;
- (2) Prevenirea apariției și/sau transmiterii anomaliilor genetice (mutațiilor) de-a lungul generațiilor.

Primul obiectiv, presupune cunoașterea și depistarea factorilor care determină predispoziția genetică la boală. Se impune astfel, pe deoparte, identificarea rudelor sănătoase ale

bolnavilor care moștenesc genele de predispoziție, dar și evitarea factorilor de mediu care determină transformarea predispoziției genetice în boală. Pentru a evita sau reduce riscul de recurență al unor boli genetice sau de perpetuare a unei mutații la descendenți, este necesară respectarea unor recomandări precum:

- identificarea și evitarea agenților mutageni din mediu, prin dezvoltarea testelor de mutageneză;
- reducerea vârstei reproductive a genitorilor (sub 35 de ani la femei și sub 45 de ani la bărbați), pentru reducerea riscului de apariție a feților cu anomalii cromozomiale (asociate cu vârsta maternă înaintată) sau cu mutații genice (la bărbați);
- riscul de recurență ar putea fi de asemenea redus prin: realizarea consultului și acordarea sfatului genetic, diagnosticului presimptomatic la purtătorii de anomalii genetice înainte de reproducere, sau evitarea căsătoriilor cosangvine care cresc probabilitatea întâlnirii a doi heterozigoți.

Scanarea genetică și biochimică se poate face din sânge, păr, piele, sau mucoasa bucală. Există astăzi peste 1200 de teste utilizabile care permit diagnosticul de boală genetică, identificarea unor modificări biochimice proprii unor afecțiuni genetice, găsirea markerilor unor boli genetice sau descoperirea unor purtători de gene recesive.

În acest context se poate practica **testarea predictivă** sau **presimptomatică**. Aceasta constă în depistarea genelor sau markerilor unor boli genetice care se fenotipizează târziu (de obicei după vârsta de 40-50 de ani) la indivizi sănătoși. Astfel de situații se întâlnesc în boala lui Alzheimer, boala lui Huntington, unele forme de cancer de sân, hemocromatoza.

Prevenția primară se bazează pe identificarea unui risc genetic și apoi pe **consilierea genetică** a părinților înainte de a fi luat hotărârea să aibă un copil. Această consiliere este dificilă căci necesită profesionalism, onestitate, un anumit respect față de ființa umană și luarea în considerare a unor norme bioetice. Consilierul trebuie în primul rând să fie sigur pe diagnosticul pus

părinților și pe identificarea unui risc genetic real evident sau ascuns. De aceea trebuie să fie un bun cunoscător al geneticii medicale și psihologice.

Toate testele de genetică, precum și diversele tipuri de screening – prenatal, neonatal, al purtătorilor adulți – ridică multiple și delicate probleme etice. Problema esențială este posibilitatea compromiterii *autonomiei de decizie* a cuplului (în cazul screeningului prenatal) sau a părinților (în cazul screeningului neonatal), determinată de o *informare inadecvată* premergătoare testării. La aceasta se poate adăuga o *inechitate în accesul la programele de screening* (în special prenatal) datorită fie resurselor limitate sau distribuției lor inegale, fie unei adresabilități inegale, determinată de o informare și educație sanitară deficitare (a populației dar și a medicilor de familie) sau de dificultățile financiare ale familiei (M. Covic).

În acest sens, medicul genetician are datoria morală să explice clar părinților situația și apoi să lase acestora dreptul de opțiune dacă să procreeze sau nu. Specialistul trebuie să se asigure că probanzii au înțeles semnificația proporțiilor de rezultate fals pozitive sau fals negative și astfel pot fi confrunțați cu opțiunile diagnosticului prenatal. Respectarea liberului arbitru al părinților este esențială în contextul mai general al respectării drepturilor și libertăților omului. Orice forțare în acest domeniu poate deveni un derapaj spre o eugenie totalitară. De asemenea orice consilier dacă nu este un psiholog, trebuie să aibă temeinice cunoștințe privind consilierea psihologică ce poate fi uneori extrem de dificilă și traumatizantă.

Menționăm că și în cazul testărilor predictive dacă sunt pozitive pot antrena stări de stress și decompensări psihice uneori foarte grave care necesită un sprijin medical dar și psihologic. Pentru a evita astfel de drame mulți nu acceptă să facă aceste testări. Din această cauză astfel de teste nu trebuie niciodată făcute fără de consimțământul celui interesat.

Prevenția secundară intervine după ce concepția a avut loc și noul genom a fost constituit. Este mai complexă din punct de vedere existențial pentru părinți, mai ales pentru mamă și are

implicații bioetice și chiar religioase deoarece noua ființă există în stadiul embrionar sau fetal. Pentru aplicarea ei în afară de folosirea metodelor de diagnostic și risc genetic efectuate asupra părinților se impun și investigații prenatale referitoare la embrionul sau fătul respectiv.

Diagnosticul prenatal permite părinților să ia o decizie cu privire la efectuarea unui avort, îngăduie indicarea și realizarea unei terapii medicale sau chiar chirurgicale „în utero”, sau permite doar pregătirea psihologică sau materială a părinților în cazul descoperirii unei boli sau infirmități a viitorului copil. Realizat prima dată în 1972, când s-a utilizat ultrasonografia pentru depistarea anencefaliei, metodologia s-a dezvoltat uimitor după identificarea unor tehnici de prelevare a materialului biologic și punerea la punct a unor metode tot mai performante de citogenetică, biochimice și moleculare, care oferă astfel, posibilitatea depistării mai multor sute de boli genetice.

Medicina dispune astăzi de o serie de metode de diagnostic prenatal non-invazive, semi-invazive și invazive.

Metodele non-invazive cele mai utilizate sunt, examinarea clinică a uterului și ecografia uterină uneori axată pe regiunea cervicală a fătului, ascultarea stetoscopică a inimii fătului și monitorizarea externă a acestuia.

Metodele semi-invazive se bazează pe diferite analize ale sângelui matern (dozarea de alfa-fetoproteină, A-inhibină, estriol, beta-hCG etc.) sau detectarea și izolarea din sângele matern a hematiilor fetale a căror ADN poate fi investigat.

Metodele invazive au un oarecare risc. Ele constau în preluarea de biopsii din vilozitățile corionului, amniocenteza cu preluarea de lichid amniotic în care se află celule fetale ce pot fi investigate din punct de vedere genetic și excepțional de rar, embrioscopia sau fetoscopia.

Trebuie să subliniem că deși tehnicile pentru diagnosticul prenatal s-au perfecționat foarte mult, fiabilitatea lor nu este absolută și există erori pozitive (când indică o stare de normalitate deși fătul este bolnav) sau negative (când indică o afecțiune non-existentă). În acest sens factorul de eroare pentru metodele non-invazive oscilează între 4 și 10%, acest factor este numai e 0,2% pentru testele prin amniocenteză. Acest aspect este foarte important pentru că este bine cunoscut puternicul efect

psihotraumatizant pe care-l poate avea un diagnostic fals pozitiv sau negativ.

Ca și în prevenția primară în prevenția secundară **decizia aparține exclusiv părinților** fie că este vorba de a menține sarcina, fie de a face un avort, fie de a accepta o intervenție medicală sau chirurgicală asupra fătului. Evident că și aici consilierea genetică (și psihologică) este esențială. Ea trebuie să explice părinților toate riscurile și consecințele fiecăreia din deciziile posibile. Situația este mult mai sensibilă și psihotraumatizantă decât în cazul prevenției primare. În principiu este mai ușor să sfătuiești un cuplu să nu aibă copii, decât să-și ucidă progenitura.

Considerăm că fiecare femeie însărcinată (mai ales cele cu risc sau cu o vârstă de peste 38-40 de ani) trebuie supusă unei consultații genetice în afară de testările clasice: clinice (mai ales cardiocirculatorii și biochimice uzuale) de cele pentru HIV, alfa-feto-proteină, compatibilitate Rh cu tatăl fătului și ecografie uterină. Evident că efectuarea probelor invazive nu trebuie făcută fără a atrage atenția asupra riscurilor pe care acestea le prezintă.

Aplicarea măsurilor de profilaxie, în cadrul unor **Programe naționale** sau regionale, s-au dovedit a contribui la reducerea poverii bolilor genetice. Ele s-au dovedit a fi eficiente și în relația cost-beneficiu, fiind promovate în toate țările (inclusiv cele în curs de dezvoltare) care au o politică sanitară coerentă și țin cont de recomandările OMS, pentru care bolile genetice sunt o problemă majoră de sănătate publică. Astfel, s-a conturat și dezvoltat rapid domeniul **geneticii comunitare** – o ramură a geneticii medicale care se ocupă de screeningul și prevenirea bolilor genetice în populație.

În era medicinei genomice se va dezvolta medicina predictivă pe baza screeningului populațional care va determina *susceptibilitatea individuală* la bolile comune ale adultului, cum ar fi boala coronariană, diabetul zaharat sau cancerul; va deveni, astfel, posibilă identificarea unor persoane sau grupe de risc la care se vor iniția acțiuni de prevenție primară (de exemplu, dieta, exercițiile ș.a.) sau secundară (detectarea precoce sau intervențiile farmacologice) pentru a preveni boala sau îmbunătăți starea de sănătate.

Pe plan terapeutic, chiar dacă suntem departe de a conferi soluții pentru toate bolile genetice, s-au înregistrat totuși progrese importante. Astfel, tehnicile de ADN recombinant au dus la obținerea unor noi mijloace și soluții terapeutice. În prezent s-a ajuns la *fabricarea industrială a unor proteine umane cu valoare terapeutică* (insulină, interferon, hormon de creștere, eritropoietină, factor VIII, streptokinază, ș.a.) prin inserția unor gene umane în bacterii și cultivarea lor în bioreactoare. A apărut și a luat avânt *farmacogenomica*, în care, prin sinteza unor inhibitori ai transcripției genelor mutante sau a unor oligonucleotide anti-sens (complementare ADN sau mARN) se încearcă blocarea funcționării genelor mutante sau a genomurilor exogene a unor virusuri (de ex., HIV). Din 1991, a devenit operațională și *terapia genică*, în care prin fabricarea și introducerea unor gene normale în celulele somatice ale unor bolnavi cu afecțiuni genetice grave se poate ameliora / corija efectul genelor mutante.

În abordarea terapeutică a bolilor genetice **ingineria genetică** (așa cum am descris-o sumar în capitolul 7) este o strategie utilă, care deși la începuturile ei, se va dezvolta în viitoarele decenii. Este unul din aspectele aplicative importante ale geneticii care a început să schimbe prognosticul sumbru al bolilor determinate de alterări ale genomului la nivel cromozomial, sau al bazelor din ADN.

Renunțarea la procreare (în cadrul prevenției primare) ca și întreruperea de sarcină (în contextul prevenției secundare), nu numai că împiedică nașterea unui bolnav sau infirm (în general incurabil), dar împiedică și procesul de transmitere al anomaliei genetice mai ales dacă aceasta are o penetranță mare. Nu trebuie să ne facem însă iluzia că dacă s-ar aplica sistematic aceste măsuri omenirea va scăpa de bolile genetice, deoarece cazurile de heterozigoți cu o alelă recesivă nu intră în discuție și deoarece apariția de noi mutații patologice va continua.

Odată copilul născut cu elementele patologice determinate genetic, el poate fi în numeroase cazuri supus la tratamente

medicale sau chirurgicale care să elimine sau să reducă simptomele.

Pe această bază de informații, orientarea noilor cercetări este în direcția abordării aspectelor preponderent funcționale ale genomului. Se anticipează o dezvoltare explozivă a *farmacogeneticii* (studiază variațiile individuale ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor, ale receptorilor și transportorilor), care va stimula preocupările pentru creșterea eficacității medicamentelor și reducerea reacțiilor adverse.

Polimorfismele genetice (diferențele înregistrate între subiecți normali) influențează eficacitatea agenților terapeutici și riscul pentru manifestarea unei stări toxice. Aceste probleme au condus la amplificarea cercetărilor de *farmacogenomică*, ce au permis studiul locilor implicați în metabolizarea medicamentelor și astfel, o selecție mai eficientă a pacienților care răspund adecvat la administrarea unui medicament și a celor care prezintă un risc înalt pentru toxicitate sau reacții adverse. Informațiile obținute din cercetările de farmacogenetică și farmacogenomică vor permite cu siguranță orientarea către o terapie nouă, *terapia individualizată*, deci optimizarea terapiei va avea la bază constituția genetică a fiecărui pacient.

Nimeni nu poate ignora că medicina a devenit moleculară și că genetica va contribui decisiv la dezvoltarea și eficiența ei, fiind la baza profilaxiei personalizate și a medicinei predictive.

Bibliografie

1. Abraham W.C. și M.F. Bear: *Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity*. Trends Neurosci. 19: 126-130, 1996;
2. Allan Tasman, Jerald Kay, Jeffrey A. Lieberman, Michael B. First și Mario Maj: *Psychiatry*, Third Edition, John Wiley & Sons, Ltd, New York, 2008;
3. Annet M.: *A Model for the Inheritance of Handedness and cerebral dominance*, Nature, 204 59-60, 1964;
4. Aristotel, *On the generation of Animals*, Great Books of the Western World 8 Enc., Britannica Inc Chicago, 1996;
5. Arseni C., Bălăceanu Stolnici și Nica I.: *Neuogeriatric*, Editura Medicală, București, 1984;
6. Astărăstoae V., Stoica Ortansa: *Genetică versus bioetică*, Editura Polirom, Iași, 2002;
7. Atkinson H.H., Cesari M., Kritchevsky S.B. et al.: *Predictors of combined cognitive and physical decline*. J Am Geriatr Soc 53:1197-202 [CrossRef][ISI][Medline], 2005;
8. Aunger R.: *Darwinizing culture* (collectif), Oxford Press, 2000;
9. Ayala F.: *Molecular clock mirages*, BioEssays, 21 71-75, 1999;
10. Baker, L.A., Vernon, P.A., & Ho, H.Z.: *The genetic correlation between intelligence and speed of information processing*. Behavior Genetics, 21(4), 351-367, 1991;
11. Baraitser M., Winter R., *A colour atlas of clinical genetics*, Wolfe Medical Publications Ltd., 1983;
12. Barco A., Bailey C.H., Kandel E.R.: *Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory*. Journal of Neurochemistry 97: 1520-1533, 2006;

13. Barrett T.B., Hauger R.L., Kennedy J.L., Sadovnick A.D., Remick R.A., Keck P.E., McElroy S.L., Alexander M., Shaw S.H., Kelsoe J.R.: *Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder*. Mol Psychiatry. May;8(5):546-57, 2003;
14. Bassett A.S., Chow E.W.: *22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia*. Biol Psychiatry; 46:882-891, 1999;
15. Bălăceanu Stolnici C.: *Inițiere în genetica generală și în cea a comportamentului normal și patologic*, Ed. Bioedit, Ploiești, 2008;
16. Bălăceanu Stolnici, Boroșanu Adriana și Berescu Magdalena: *De la neurobiologie la neuropsihologie*, Editura Fundației „Andrei Șaguna”, Constanța, 2007;
17. Bellion Arnaud,^{2*} Jean-Pierre Baudoin,^{1*} Chantal Alvarez,¹ Michel Bornens,³ and Christine Métin^{1,2}: *Nucleokinesis in Tangentially Migrating Neurons Comprises Two Alternating Phases: Forward Migration of the Golgi/Centrosome Associated with Centrosome Splitting and Myosin Contraction at the Rear* The Journal of Neuroscience, June 15, 2005, 25(24):5691-5699; doi:10.1523/ JNEUROSCI.1030-05.2005;
18. Birren J. și Schaie W.: *The psychology of aging*, V.N. Reinhold, New York, 1977;
19. Black K.N.: *Hereditary Factors on Language Aquisition*, Comun. la Conf. Anuală a Societății Orton Indianapolis, Oct. 1979;
20. Bleuler Eugen: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig und Wien: F. Deuticke;
21. Bowers M.S.Ms, Lake R.W., McFarland Y. al.: *AGS3: AG-Protein Regulator of Addiction-Associated Behaviors*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1003: 356, 2003;
22. Bretting P.K., Widrlechner M.P.: *Genetic markers and plant genetic resource management*. Plant Breed Rev 31:11-86.(1995);

23. Cann R.L., Stoneking M., și Wilson A.C.: *Mitochondrial DNA and human evolution*, Nature 325; pp 31-36, 1987;
24. Carey J., White B.: *Medical Genetics*, Second Edition, Mosby, 2000;
25. Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A., Shahbazian M., Ashley-Koch A., Cuccaro M.L., Vance J.M., Pericak-Vance M.A.: *Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder*. *Pediatr Neurol* 28 (3): 205-11.2003;
26. Caspi Avshalom, Kate Langley, Barry Milne, Terrie E. Moffitt, Michael O'Donovan, Michael J. Owen, Monica Polo Tomas, Richie Poulton, Michael Rutter, Alan Taylor, Benjamin Williams, Anita Thapar: *A Replicated Molecular Genetic Basis for Subtyping Antisocial Behavior in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* *Arch Gen Psychiatry*; 65(2):203-210, 2008;
27. Castellvi-Bel S., Milà M.: *Genes responsible for nonspecific mental retardation*, *Mol. Genet. Metab.* 72 (2): 104-108, 2001;
28. Castle, D.J. & Murray, R.M.: *The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia*. *Psychological Medicine*, 21, 565-575, 1991;
29. Cavalli Sforza L.: *Population structure în Evolutionary perspective and the new genetics*, 13-30 Liss New York, 1989;
30. Clarke N.G.: *A.R.T. and History 1678-1978*, *Oxford Journal Medicine, Human Reproduction* 21 7.1645-1650, 2006;
31. Connor J.M., Ferguson-Smith M.A.: *Essential Medical Genetics*, Blackwell Oxford, 1993;
32. Cosmovici Andrei: *Psihologie generală*, Ed. Polirom, Iași, 1996;
33. Covic M. și Rusu C.: *Retardul mintal în Genetica medicală*, Polirom, Iași, 2004;
34. Covic M., Ștefănescu D., Sandovici Ionel: *Genetică medicală*, Ed. Polirom, Iași, 2004;

35. Dawkins R.: *The Selfish Gene*. Oxford University Press, 1976;
36. Decker Michelle: *Madame le chevalier d'Eon*, Perin, Paris, 1987;
37. Devlin B., Fienberg St.: *Intelligence, Genes & Success*, Springer, 1997;
38. Drake J.W., Charlesworth B., Charlesworth D. și Crown J.F.: *Rates of spontaneous mutation*, Genetics, 148 1667-1686, 1998;
39. Drăgoiu I.: *Elemente de histologie*, Inst. Art Graf., Cluj, 1931;
40. Drewnowski A.: *Testes preferences and food intake*, Ann. Rev. Nutr. 17 237-253, 1997;
41. Du L., Bakish D., Lapierre Y.D., Ravindran A.V., Hrdina P.D., *Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder*, Am. J. Med. Genet. Feb. 7; 96(1):56-60, 2000;
42. Eckert, C.G.: *Inbreeding depression and the evolutionary advantage of outbreeding*, in *Tested studies for laboratory teaching*, Volume 15, (C.A. Goldman, Editor), Pages 215-238, 1994;
43. Ene St. Brebenel G. și Iancu E.E.: *Biologie*, Gimnasium, Buc., 2007;
44. Eysenck H.J. și Eysenck M.W.: *Personality and individual differences*, Plenum Publishing, 1958;
45. Falconer D.S., MacKay T.F.C.: *Introduction to Quantitative Genetics*. Longmans Green, Harlow, Essex, UK, 1996;
46. Fine Perry G., Russell K. Portenoy: *The Endogenous Opioid System*. in "A Clinical Guide to Opioid Analgesia". McGraw Hill, 2004;
47. Fisher et al.: Nat. Genet. 18, 168-170, 1998;
48. Fisher S. și DeFries J.C.: *Developmental dyslexia. Genetic dissection of a complex cognitive trait*, Nat Rev Neurosci 3 767-780, 2002;

49. Francis C., Fisher C.E. și colab.: *A genomwide linkage screen for relative handskillin sibling pairs*, Am. J. Hum. Genet. 70 800-805, 2002;
50. Freedman A., Kaplan H. și Sadock B.: *Modern synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Williams și Wilkins Baltimore 1972;
51. Galton Fr.: *Hereditary talent and character*, Macmilliams Magazine, 12 157-166, 1865;
52. Garaburda Albert: *Dyslexia - A molecular disorder of neuronal migration*, Annals of Dyslexia, v 55 nr. 2 151-165, Springer, 2005;
53. Gavrila Lucian: *Neurogenetică, psihogenetică, genetică psihiatrică*, Ed. Economică, Buc., 2005;
54. Gécz J., Barnett S., Liu J., și col.: *Characterization of the human glutamate receptor subunit 3 gene (GRIA3), a candidate for bipolar disorder and nonspecific X-linked mental retardation*. Genomics 62 (3): 356-68 (2000);
55. Gobineau Arthur: *Essai sur l'innegalite des racees humaines* (1854), retipărită, Ed. Belfond, 1967, Paris;
56. Golu Mihai: *Bazele psihologiei generale*, Ed. Universitară, București, 2004;
57. Gould Tod, and Hussein K. Manji: *DARPP-32: A molecular switch at the nexus of reward pathway plasticity*. PNAS, vol. 102, no. 2, 253-254, 2005;
58. Hamer Dean: *The God Gene. How Faith is Hardwired our Genes*, Doubleday, 2004;
59. Hebb D.O.: *The organization of behavior*. New York: Wiley. 1949;
60. Hernandez A.I., Blace N., Crary J.F., Serrano P.A., Leitges M., Libien J.M., Weinstein G., Tcherapanov A., Sacktor T.C.: *Protein kinase M zeta synthesis from a brain mRNA encoding an independent protein kinase C zeta catalytic domain. Implications for the molecular mechanism of memory*. J. Biol. Chem. 278(41):40305-16, 2003;
61. Herrnstein R. și Muray Ch.: *The Bell Curve*, Free Press, 1994;

62. Hershey A.D. și Chase: *Independent functions of viral proteins and nucleic acids in growth of bacteriophage*, J. Gen. Physiol. 36: 39-56, 1952;
63. Hossein Fatemi S., Paula J. Clayton: *The Medical Basis of Psychiatry*, Third Edition, Humana Press, 2008;
64. Hyden H.: *Biochemical aspects of brain activity*. In Farger S. and Wilson R. (Eds.): *Man and Civilisation*. New York: McGraw-Hill 1961;
65. Iacoboni M., Dapretto M.: *The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction*. Nat Rev Neurosci 7 (12):942-51, 2006;
66. Jung, Carl Gustav: *Die Archetypen und das kollektive Unbewußte*. Gesammelte Werke. Walter-Verlag, Düsseldorf 1995 (Eds.);
67. Kallmann, F.J., Schönfeld, W.A., Barrera, S.E.: *The genetic aspects of primary eunuchoidism*. In: Am. J. Ment. Defic. Bd. 48, S. 203-236. 1944;
68. Kandel R.: *Behavioral Biology of Aplysia*, Freeman San Francisco, 1979;
69. Kandel R.: *The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses*, Science: Vol. 294. no. 5544, pp. 1030-1038, 2001;
70. Kerr A.M., Ravine D.: *Review article: breaking new ground with Rett syndrome*. J. Intellect Disabil Res. 47 (Pt. 8): 580-587, 2003;
71. Kidwell M.G.: *Transposable elements*, in The Evolution of the Genom 165-221, Elsevier San Diego, 2005;
72. Kraepelin Emil: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* 1899;
73. Lai C., Fisher S., Hurst J., Levy E., Hodgson S., Fox M., Jeremiah S., Povey S., Jamison D., Green E., Vargha-Khadem F., Monaco A.: *The SPCH1 von region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder*. Am. J. Hum. Genet. 67 (2): 357-68, 2000;

74. Larsson H., Tuvblad C., Rijdsdijk F.V., Andershed H., Grann M., Lichtenstein P.: *A common genetic factor explains the association between psychopathic personality and antisocial behavior*, Psychol Med.; 37(1):15-26.2007;
75. Lejeune J., Lafourcade J., Berger R., Vialatta, J., Boeswillwald, M., Seringe, P., Turpin, R.: *Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome*, 5. C. R. Acad. Sci. 257: 3098, 1963;
76. Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer D.H., Murphy D.L., *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. Science 274: 1527-1530, 1996;
77. Levi-Montalcini Rita: *NGF: apertura di una nuova frontiera nella neurobiologia*, Roma Napoli, 1989;
78. Lewis E.B.: *A gene comple controlling the segmentation of Drosophila*, Nature 267; 567-570, 1978;
79. Li L., Carter J., Gao X., Whitehead J., Tourtellotte W.G.: *The neuroplasticity-associated arc gene is a direct transcriptional target of early growth response (Egr) transcription factors*: Mol Cell Biol.; 25(23): 10286-10300, 2005;
80. Li L., Mao X., Wei L.: *Genes and (common) pathways underlying drug addiction*. PLoS Comput Biol 4(1): e2. doi: 10.1371/ journal. pcbi.0040002, 2008;
81. Ling D., Benardo L., Serrano P., Blace N., Kelly M., Crary J., Sacktor T.: *Protein kinase Mzeta is necessary and sufficient for LTP maintenance*. Nat. Neurosci. 5 (4): 295-6, 2002;
82. Lower K.M., Gecz J.: *Characterization of ARHGEF6, a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases and a candidate gene for X-linked mental retardation; mutation screening in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and MRX27*. Am. J. Med. Genet. 100 (1): 43-48, 2001;
83. Lynn R.: *Race Differences in Intelligence: An Evolutionary Analysis*, Washington Summit Publishers, Georgia, 2006;

84. Maddox Brenda: *Rosalind Franklin. The Dark Lady of DNA*, Harper-Collins, New York, 2002;
85. Mader Sylvia: *Biology*, Mac Graw-Hill, 1996;
86. Masui M.I.: *Calcineurin in memory and bidirectional plasticity*. Biochem, Biophys Res Commun Nov. 28;311(4):1195-208, 2003;
87. Mathews Cristopher și von Holde K.E.: *Biochemistry*, Benjamin Cummings Redwood City, 1990;
88. Maximilian Șt., Milcu Șt. și Poenaru Sylvain: *Fascinația imposibilului. Bioetica*, Ed. Tineret și Sport, Buc., 1994;
89. Mielu Zlate, *Fundamentele psihologiei*, Ed. ProHumanitas, București, 2000;
90. Milcu Șt. și Maximilian C.: *Genetica umană*, Ed. Științifică, Buc., 1966;
91. Morgan Th. Hunt: *W Critique of the Theory of Evolution*, Princeton Univ. Press, Princeton, 1916;
92. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I.: *The genetics of autism*, Pediatrics.; 113(5): e472-86, 2004;
93. Muhs A. și Schepank H.: *Influence of hereditary factors in psychogenic disorders*, Psychopathology, vol. 28, n^o4, pp. 177-184, 1995;
94. Müllrer H.J.: *Mintal traits and heredity*, J. of Heredity, 16 433-446, 1925;
95. Nance W.F.: *Genetic studies of the offsprings of identucal twins*, Actes Genet. Med. Gemellol., 23, 22, 1974;
96. Nestler Erick, Michel Barrot, and David W.: *Self FosB: A sustained molecular switch for addiction* PNAS| vol. 98 | no. 20 | 11042-11046, 2001;
97. Niremberg N.W. și Mathaei J.H.: *The dependences of cell free protein synthesis in E.coli upon naturally occuring or synthetic polyribonucleotid*, Pro. Nat Acad. Sci. USA v 47 1588-1602, 1961;
98. O'Donnell W.T., Warren S.T.: *A decade of molecular studies of fragile X syndrome*. Annu. Rev. Neurosci. 25: 315-38, 2002;

99. Öngür D., Drevets W.C., Price J.L.: *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95, 13290-13295, 1998.
100. O'Rourke N.A., Dailey M.E., Smith S.J., McConnell S.K.: *Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex*. Science 258:299-302, 1992;
101. P. Rinieris, A. Rabavilas, E. Lykouras, C. Stefanis: *Neuroses and ABO Blood Types*. Neuropsychobiology;9:16-18, 1983;
102. Palade G.E.: *A small particulate compound of the cytoplasm* J. Biophys, Biochem Cytol Jan. 1, 59-68, 1956;
103. Papassotiropoulos, A.*, Dietrich A., Stephan, Matthew J. Huentelman, Frederic J. Hoerndli, David W. Craig, John V. Pearson, Kim-Dung Huynh, Fabienne Brunner, Jason Corneveaux, David Osborne, M. Axel Wollmer, Amanda Aerni, Daniel Coluccia, Jürgen Hänggi, Christian R. A. Mondadori, Andreas Buchmann, Eric M. Reiman, Richard J. Caselli, Katharina Henke, Dominique J.-F. de Quervain: *Common Kibra Alleles Are Associated with Human Memory Performance*, Science, Vol. 314. no. 5798, pp. 475-478, 2006;
104. Persico A.M., Bourgeron T.: *Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues*. Trends Neurosci 29 (7): 349-58 (2006);
105. Petrill S.A., Thompson L.A. & Detterman D.K.: *The genetic and environmental variance underlying elementary cognitive tasks*. Behavior Genetics, 25(3), 199-209, 1995;
106. Ping Qin, Preben Bo Mortensen și Esben Agerbo: *Gender differences in risk factors for suicide in Denmark*, The British Journal of Psychiatry 177: 546-550, 2000;
107. Plomin R., Hill L., Craig I.W., McGuffin P., Purcell S., Sham P. et al.: *A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability: A five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups*. Behavior Genetics, 31(6), 497-509, 2001;

108. Plomin R., McClearn G.E. eds.: *Behavioral genetics of cognitive ability: a life-span perspective*, Washington, DC: American Psychological Association. 59-76, 1993;
109. Raicu Florina: *Studiu de asociere privind haplogrupurile cromozomului Y*, Teză de doctorat Academia Română, Buc., 2007;
110. Romilă Aurel: *Psihiatria*, Asoc. Psih. lib. din România, Buc., 1997;
111. Sandberg Anders: *Genetic-modification*, [www.aleph/se/Transindividual/Body/genes.html](http://www.aleph.se/Transindividual/Body/genes.html) (fără dată);
112. Sarich V. și Wilson A.: *Immunological time scale for hominid evolution*, Science, 158 1200 -1203, 1967;
113. Savitz J.B., Ramesar R.S.: *Genetic variants implicated in personality: a review of the more promising candidates*. Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.) 131B: 20-32, 2004;
114. Schliendwein B.: *Hypermedia Glossary of genetic Terms*, on line, 2006;
115. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. și col.: *Strong association of de novo copy number mutations with autism*. Science 316 (5823): 445-449, 2007;
116. Shiono H.: *Dermatoglyphics in medicine*. Am. J. Forensic. Med. Pathol. 7 (2): 120-6.1986;
117. Shugart Y.Y. și colab.: *Results o a genome-wide linkage for stuttering*, Am. J. for Med Genet. 124A 133-135, 2004;
118. Sullivan P.F.: *The Genetics of Schizophrenia*. PLoS Med 2(7)2005;
119. Sutcliffe J., Milner R., Gottesfeld J. și Reynolds W.: *Control of neuronal gene expression*, Science 225-308, 1984;
120. Sutton W.: *The Chronosomes in Heredity*, Biological Buletin 4 231-251 1903;
121. Svenningsson P., Nairn A.C., Greengard P.: *DARPP-32 Mediates the Actions of Multiple Drugs of Abuse*. AAPS Journal.; 07(02): 353-360 2005;
122. Torgersen S.: *Hereditary differentiation of anxiety and affective neuroses*. Br. J. Psychiatry.; 146:530-534.1985;

123. Torgersen S.S., Lygren P.A. Oien, et al.; *A twin study of personality disorders*. Compr. Psychiatry 41 (6): 416-25, 2000;
124. Turner J.M.: *Fetus into Man*. Harvard University Press, 1989;
125. Tyron R.C.: *Genetic differences in mass learning ability in rats*, 39th Year Book Nat. Soc. Stud. Educ. part I – 111, Bloomington, 1940;
126. Țarcă Ana: *Contributions a la pathologie des dermatoglyphes*, Anthropol. 51-69, 2001;
127. Wain Hester și col.: *Guidlines for Human Gene Nomenclature*, Genomics 79 464-470, 2002;
128. Watson J. și Fr, Crick: *Molecular structure of nucleic acids*. Nature vol. 171 nr. 4356, 737-738, 1953;
129. Werme M., Messer C., Olson L. et al.: *Delta FosB regulates wheel running*. J. Neurosci. 22 (18): 8133-8138, 2002;
130. Wilkins Marc, Christian Pasquali, Ron D. Appel, Keli Ou, Olivier Golaz, Jean-Charles Sanchez, Jun X. Yan, Andrew. A. Gooley, Graham Hughes, Ian Humphery-Smith, Keith L. Williams & Denis F. Hochstrasser: *From Proteins to Proteomes: Large Scale Protein Identification by Two-Dimensional Electrophoresis and Arnino Acid Analysis*. Nature Biotechnology 14 (1): 61-65, 1996;
131. *** Gene cards home page Weizmann Institue of Science și Xennex Inc., on line, 2008;
132. *** International Human Genom Consortium, *Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome*, Nature 431, 931-945, 2004.
133. *** Wikipedia on line.